ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ **Αρ. Φύλλου 351**

19 Φεβρουαρίου 2013

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. απόφ. Ο - 9/1η/21.1.2013

Τροποποίηση της υπ' αριθμ. Ο-833/18η/06-10-2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ περί «Καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» (ΦΕΚ 135 Β΄/29-01-2009) όπως τροποποιήθηκε με τις:

- υπ' αριθμ. 23022 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 779/29-04-2009,
- υπ' αριθμ. 69251 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 2255/20-10-2009
- υπ' αριθμ. 62060 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 1586/30-09-2010
- υπ' αριθμ. 0-209/7 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 2115/22-09-2011
- υπ' αριθμ. 0-379/3η απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 1631/10-05-2012

ΤΟ Δ.Σ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
(Συνεδρίαση 1η/21.1.2013)

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1β, 1δ και 10 και του άρθρου 2 του Ν.1316/1983 (ΦΕΚ Α΄3/11-01-1983), όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με το άρθρο 1 του Ν. 1965/91 (ΦΕΚ Α΄ 146/26-09-1991).

2. Το άρθρο 6 παρ. Ι εδ.6 του Ν. 1316/1983 (ΦΕΚ Α΄3/ 11.01.1983), όπως αντικαταστάθηκε από το άρθ. 25 περίπτωση 2 του Ν. 3730/2008 (ΦΕΚ Α΄ 262/23-12-2008)

3. Τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ 3α/82161/24-08-2012 (ΦΕΚ Β΄ 2374/24-08-2012) περί «Εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2001/83/ΕΚ (L.311 28-11-2001)».

4. Τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης αριθμ. 282371/31-05-2006 (ΦΕΚ Β΄ 731/16-06-2006) περί «Εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς τις ΟΔ. 2001/82/ΕΚ (L. 311 28-11-2001) και 2004/28/ΕΚ (L. 136/ 30.04.2004)».

5. Τις διατάξεις της κοινής υπουργικής απόφασης ΔΥΓ 3α/7567/23-07-2008 (ΦΕΚ Β΄ 1562/06-08-2008) περί «Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2003/94/ΕΚ (L. 262 14-10-2003)».

6. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. 313314/25-01-1994 (ΦΕΚ Β΄52/28-01-1994) υπουργικής απόφασης «Θέσπιση γενικών αρχών και κατευθύνσεων για την παρασκευή φαρμάκων προοριζομένων για κτηνιατρική χρήση, σε συμμόρφωση με την ΟΔ. 91/412/ΕΟΚ (L. 228 17-08-1991)».

7. Την οδηγία 91/356/ΕΟΚ (L. 193 17-07-1991) όπως συμπληρώθηκε με την ΟΔ. 2003/94 (L. 262 14-10-2003) και την οδηγία 91/412/ΕΟΚ (L. 228 17-08-1991) αντίστοιχα.

8. Την Τ.Ε. 4/2012 Εισήγηση του Τμήματος Επιθεώρησης του ΕΟΦ και την σύμφωνη γνώμη της Αναπληρώτριας Προϊσταμένης της Διεύθυνσης ΕΠΚΠ).

9. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Την τροποποίηση της υπ' αριθμ. Ο-833/18η/06-10-08 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ περί καθορισμού των Κατευθυντήριων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» (ΦΕΚ 135 Β΄/29-01-2009) όπως έχει ήδη τροποποιηθεί με τις

- υπ' αριθμ. 23022 απόφαση, (ΦΕΚ Β΄ 779/29-04-2009),
- υπ' αριθμ. 69251 απόφαση, (ΦΕΚ Β΄ 2255/20-10-2009)
- υπ' αριθμ. 62060 απόφαση, (ΦΕΚ Β΄ 1586/30-09-2010)
- υπ' αριθμ. 0-209/7 απόφαση, (ΦΕΚ Β΄ 2115/22-09-2011)
- υπ' αριθμ. 0-379/3η απόφαση, (ΦΕΚ Β΄ 1631/10-05-2012)

ως ακολούθως:

Α) Το Κεφάλαιο 1 (Φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας:)
Το Κεφάλαιο 7 (Ανάθεση δραστηριοτήτων σε τρίτους)
Το Παράρτημα 2 (Παραγωγή βιολογικών δραστικών ουσιών και Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση)
αντικαθίστανται με τα κείμενα που επισυνάπτονται.

Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση
Τόμος 4
Κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ για την Ορθή Πρακτική Παρασκευής Φαρμακευτικών Προϊόντων που προορίζονται για Ανθρώπινη Και Κτηνιατρική Χρήση
Παράρτημα 2
Παραγωγή Βιολογικών δραστικών ουσιών και Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση

Νομική βάση για τη δημοσίευση των λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών: Άρθρο 47 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Κοινοτικού Κώδικα για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και Άρθρο 51 της Οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Κοινοτικού Κώδικα για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αυτό το έγγραφο παρέχει οδηγίες για την ερμηνεία των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) για τα φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στην Οδηγία 2003/94/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και την Οδηγία 91/412/ΕΟΚ για κτηνιατρική χρήση.

Κατάσταση του εγγράφου: αναθεώρηση 1

Λόγοι για τις αλλαγές: Το Παράρτημα 2 του Οδηγού των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) έχει αναθεωρηθεί ως συνέπεια της αναδιάρθρωσης του Οδηγού των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP), των νέων τεχνολογιών και προσεγγίσεων παραγωγής, του αυξημένου εύρους των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, για να περιλαμβάνουν πολλά νέα είδη προϊόντων, όπως προϊόντα διαγονιδιακών παραγώγων και Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs) μαζί με τη σχετική νέα νομοθεσία. Η κατευθυντήρια οδηγία των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) που καταρτίστηκε για τα τελευταία προϊόντα έχει σκοπό να πληρεί τις απαιτήσεις του Άρθρου 5 του Κανονισμού (ΕΚ) 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών και για την τροποποίηση της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/20041 και να ευθυγραμμιστεί με το Μέρος IV του Παραρτήματος I της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η οποία θεσπίστηκε με την Οδηγία 2009/120/ΕΚ, της 14ης Σεπτεμβρίου 2009 για την τροποποίηση της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με τη θέσπιση Κοινοτικού Κώδικα σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση όσον αφορά τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών.[2]

Προθεσμία για την έναρξη λειτουργίας: 31ης Ιανουαρίου 2013

[1] OJ L 324, 10.12.2007, p. 121.
[2] OJ L 242, 15.9.2009, p. 3.

Πεδίο δράσης

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των βιολογικών δραστικών ουσιών και βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση («βιολογικά δραστικές ουσίες και τα φαρμακευτικά προϊόντα») είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για τη διαμόρφωση του κατάλληλου ρυθμιστικού ελέγχου.

Οι βιολογικά δραστικές ουσίες και τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ορίζονται συνεπώς σε μεγάλο βαθμό σε σχέση με τη μέθοδο παραγωγής τους. Αυτό το Παράρτημα παρέχει οδηγίες σχετικά με το πλήρες φάσμα των δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων που ορίζονται ως βιολογικά.

Το παράρτημα αυτό χωρίζεται σε δύο κύρια μέρη:

α) Το Μέρος Α περιέχει συμπληρωματικές οδηγίες για την παραγωγή των βιολογικών δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων, από τον έλεγχο των παρτίδων σπόρων και των κυτταρικών τραπεζών μέχρι της ολοκλήρωσης των δραστηριοτήτων, καθώς και των δοκιμών.

β) Το Μέρος Β περιέχει πρόσθετες οδηγίες για επιλεγμένα είδη των βιολογικών δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων.

Το Παράρτημα αυτό, μαζί με πολλά άλλα Παραρτήματα του Οδηγού των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) στον Τόμο 4 της EudraLex, παρέχει οδηγίες που συμπληρώνουν το Μέρος Ι και το Μέρος ΙΙ του Οδηγού. Υπάρχουν δύο πτυχές στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος παραρτήματος:

α) Για το στάδιο παραγωγής - για βιολογικές δραστικές ουσίες στο σημείο αμέσως πριν από την αποστείρωσή τους, η κύρια πηγή οδηγιών είναι το Μέρος ΙΙ. Οδηγίες για τα επόμενα στάδια της παραγωγής βιολογικών προϊόντων καλύπτονται στο Μέρος Ι.

β) Για τον τύπο του προϊόντος - το Παράρτημα παρέχει οδηγίες σχετικά με το πλήρες εύρος των φαρμακευτικών προϊόντων που ορίζονται ως βιολογικά.

Αυτές οι δύο πτυχές εμφανίζονται στον Πίνακα 1 - θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτός ο πίνακας είναι μόνο επεξηγηματικός και δεν έχει σκοπό να περιγράψει το ακριβές πεδίο δράσης. Θα πρέπει επίσης να γίνει κατανοητό ότι, σύμφωνα με τον αντίστοιχο πίνακα στο Μέρος ΙΙ του Τόμου 4 της EudraLex, το επίπεδο των λεπτομερειών για τις αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) αυξάνει από τα πρώτα μέχρι τα επόμενα στάδια παραγωγής των βιολογικών δραστικών ουσιών, αλλά παρόλα αυτά οι αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) πρέπει πάντα να τηρούνται. Η ενσωμάτωση ορισμένων πρώτων σταδίων παραγωγής στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος Παραρτήματος, δεν σημαίνει ότι αυτά τα στάδια θα υπόκεινται συνήθως σε επιθεώρηση από τις αρχές.

Τα αντιβιοτικά δεν ορίζονται ως βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ωστόσο, όπου υφίστανται βιολογικά στάδια παραγωγής, οδηγίες από το παρόν Παράρτημα μπορεί να χρησιμοποιηθούν.
Κατευθυντήριες οδηγίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από κλασματοποιημένο ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, περιλαμβάνονται στο Παράρτημα 14 του Τόμου 4, της EudraLex, και για τα μη-διαγονιδιακά φυτικά προϊόντα στο Παράρτημα 7.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, εφαρμόζεται άλλη νομοθεσία για τις πρώτες ύλες:

(α) Για ιστούς και κύτταρα που χρησιμοποιούνται σε προϊόντα που παράγονται σε βιομηχανική κλίμακα (όπως τα φαρμακευτικά προϊόντα): Η Οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 2004, για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη δωρεά, την προμήθεια, τον έλεγχο, την επεξεργασία, τη συντήρηση, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων[3], και η Οδηγία 2006/17/ΕΚ της Επιτροπής, της 8ης Φεβρουαρίου 2006 για την εφαρμογή της οδηγίας 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για τη δωρεά, προμήθεια και τον έλεγχο ανθρώπινων ιστών και κυττάρων[4] καλύπτουν μόνο τη δωρεά τους, την προμήθεια και τον έλεγχο. Αυτοί οι ιστοί και τα κύτταρα γίνονται βιολογικά δραστικές ουσίες για πολλούς τύπους βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κατά το σχεδιασμό[5]) οπότε εφαρμόζονται οι Κανόνες Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) και οι άλλες απαιτήσεις της νομοθεσίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα.

(β) Για το αίμα ή τα συστατικά του αίματος που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs): η Οδηγία 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Ιανουαρίου 2003 για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή, έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινου αίματος και συστατικών του αίματος και η τροποποίηση της Οδηγίας 2001/83/EC6 και των Οδηγιών της από την Επιτροπή παρέχει τις τεχνικές απαιτήσεις[7] για την επιλογή των δοτών και τη συλλογή και τον έλεγχο του αίματος και των συστατικών του αίματος.

(γ) Η παραγωγή και ο έλεγχος των γενετικά τροποποιημένων οργανισμών θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις τοπικές και εθνικές απαιτήσεις. Σύμφωνα με την Οδηγία 2009/41/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, για την περιορισμένη χρήση γενετικών τροποποιημένων μικροοργανισμών[8], κατάλληλα μέτρα περιορισμού και άλλα μέτρα προστασίας πρέπει να καθορίζονται και να διατηρούνται σε εγκαταστάσεις όπου γίνεται χειρισμός κάθε γενετικού τροποποιημένου μικροοργανισμού. Συμβουλές θα πρέπει να λαμβάνονται σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία, προκειμένου να καθιερωθεί και να διατηρηθεί το κατάλληλο Βιολογικό Επίπεδο Ασφάλειας. Δεν θα πρέπει να υπάρχουν συγκρούσεις με τις απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP).

[3] OJ L 102, 7.4.2004, p. 48.
[4] OJ L 38, 9.2.2006, p. 40.
[5] Λεπτομέρειες στο Άρθρο 3.2 και 3.3 της Οδηγία της Επιτροπής 2009/120/EC
[6] OJ L 33, 8.2.2003, p. 30.
[7] Υπό ανάπτυξη ο οδηγός «Καλής Πρακτικής»
[8] OJ L 125, 21.5.2009, p. 75.

Πίνακας 1. Ενδεικτικός οδηγός για δραστηριότητες παραγωγής οι οποίες εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του παραρτήματος

Τύπος και πηγή υλικών	Προϊόν παράδειγμα	Εφαρμογή αυτού του οδηγού για τα στάδια παραγωγής που φαίνονται στο γκρίζο			
1. Ζωικές ή φυτικές πηγές: μη διαγονιδιακά	Ηπαρίνες, ινσουλίνη, ένζυμα, πρωτεΐνες, εκχύλισμα αλλεργιογόνου, ATMPs, ανοσοοροί,	Συλλογή των φυτών, οργάνων, ιστών ή υγρών [9]	Κοπή, ανάμειξη, και / ή αρχική επεξεργασία	Απομόνωση και κάθαρση	Μορφοποίηση, πλήρωση
2. Ιούς ή βακτήρια / ζύμωσης / καλλιέργεια κυττάρων	Ιογενείς ή βακτηριακές, εμβόλια, ένζυμα, πρωτεΐνες	Ίδρυση & συντήρηση MCB[10], WCB, MVS, WVS	Κυτταρική καλλιέργεια και / ή ζύμωση	Αδρανοποίηση όταν εφαρμόζεται, απομόνωση και καθαρισμός	Μορφοποίηση, πλήρωση
3. Βιοτεχνολογία - ζύμωση / καλλιέργεια κυττάρων	Ανασυνδυασμένα προϊόντα, MAb, αλλεργιογόνα, εμβόλια Γονιδιακή Θεραπεία (ιολογικοί και μη-ιολογικοί φορείς, πλασμίδια)	Ίδρυση & συντήρηση MCB και WCB, MSL, WSL	Κυτταρική καλλιέργεια και / ή ζύμωση	Απομόνωση, καθαρισμός, τροποποίηση	Μορφοποίηση, πλήρωση
4. Πηγές των ζώων: διαγονιδιακά	Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, ATMPs	Κύρια διαγονιδιακή τράπεζα και διαγονιδιακή τράπεζα εργασίας	Κοπή, ανάμειξη, και / ή αρχική επεξεργασία	Απομόνωση, καθαρισμός και τροποποίηση	Μορφοποίηση, πλήρωση
5. Φυτικές πηγές: διαγονιδιακά	Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, εμβόλια, αλλεργιογόνα	Κύρια διαγονιδιακή τράπεζα και διαγονιδιακή τράπεζα εργασίας	Ανάπτυξη, συγκομιδή [11]	Αρχική εκχύλιση, απομόνωση, καθαρισμός και τροποποίηση	Μορφοποίηση, πλήρωση
6. Ανθρώπινες πηγές	ένζυμα προερχόμενα από ούρα, ορμόνες	Συλλογή υγρού [12]	Ανάμιξη, και / ή αρχική επεξεργασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Μορφοποίηση, πλήρωση
7. Ανθρώπινα και / ή ζωικές πηγές	Γονιδιακή θεραπεία: γενετικά τροποποιημένα κύτταρα	Δωρεά, προμήθεια και έλεγχος των πρώτων ιστών / κυττάρων [14]	Παραγωγή φορέων [13] κυττάρων και καθαρισμό και επεξεργασία	Ex-vivo γενετική τροποποίηση των κυττάρων, Καθιέρωση MCB, WCB ή απόθεμα κυττάρων	Μορφοποίηση, πλήρωση
	Θεραπεία δια σωματικών κυττάρων	Δωρεά, προμήθεια και έλεγχος των πρώτων ιστών / κυττάρων [14]	Καθιέρωση MCB, WCB απόθεμα ή κυττάρων	Απομόνωση κυττάρων, καθαρισμό καλλιέργειας, συνδυασμό με μη κυτταρικά στοιχεία	Μορφοποίηση, πλήρωση
	Προϊόντα μηχανικής ιστών	Δωρεά, προμήθεια και έλεγχος των πρώτων ιστών / κυττάρων [14]	Η αρχική επεξεργασία, απομόνωση και καθαρισμός, καθιερώνουν MCB, WCB, πρωταρχικό κυτταρικό απόθεμα	Απομόνωση κυττάρων, καθαρισμό καλλιέργειας, συνδυασμό με μη κυτταρικά στοιχεία	Μορφοποίηση, πλήρωση

Αυξημένες απαιτήσεις Κανόνων Καλής Παραγωγής – ΚΚΠ

Δείτε Γλωσσάριο για επεξήγηση των ακρωνυμίων.

[9] Δείτε τμήμα Β1 για το βαθμό στον οποίο εφαρμόζονται οι αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP).

[10] Δείτε κεφάλαιο «Παρτίδα σπόρων και σύστημα κυτταρικής τράπεζας», για το εύρος εφαρμογής των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP).

[11] HMPC κατευθυντήρια γραμμή για την Ορθή Γεωργική Πρακτική και Πρακτική Συλλογής – EMEA/HMPC/246816/2005 μπορεί να εφαρμοσθεί για τη καλλιέργεια, τη συγκομιδή και την αρχική επεξεργασία στους αγρούς.

[12] Ισχύουν οι αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP), βλέπε επεξηγηματικό κείμενο στο «Πεδίο εφαρμογής».

[13] Όταν πρόκειται για ιολογικούς φορείς, οι κύριοι έλεγχοι πραγματοποιούνται όπως και στην παραγωγή του ιού (γραμμή 2)

[14] Ανθρώπινοι ιστοί και κύτταρα πρέπει να συμμορφώνονται με την Οδηγία 2004/23/ΕΚ και την εφαρμογή των Οδηγιών σε αυτά τα στάδια.

Αρχή

Η παραγωγή των βιολογικών φαρμακευτικών δραστικών ουσιών και προϊόντων περιλαμβάνει ορισμένες ειδικές υποχρεώσεις που προκύπτουν από τη φύση των προϊόντων και των διεργασιών. Οι τρόποι με τους οποίους τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται, ελέγχονται και χορηγούνται καθιστούν αναγκαίες ορισμένες ειδικές προφυλάξεις.

Σε αντίθεση με τα συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία παράγονται με τη χρήση χημικών και φυσικών μεθόδων ικανές για υψηλό βαθμό συνοχής, η παραγωγή των βιολογικών δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνει βιολογικές διεργασίες και υλικά, όπως καλλιέργεια κυττάρων ή εκχύλιση από ζωντανούς οργανισμούς. Αυτές οι βιολογικές διεργασίες μπορεί να εμφανίζουν εγγενή διακύμανση, έτσι ώστε να είναι μεταβλητά το εύρος και η φύση των παρα-προϊόντων. Ως αποτέλεσμα, οι αρχές Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM) είναι ιδιαίτερα σημαντικές για αυτή την τάξη των υλικών και θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη της στρατηγικής ελέγχου σε όλα τα στάδια της παραγωγής, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η μεταβλητότητα και να μειώνεται η πιθανότητα μόλυνσης και επιμόλυνσης.

Επειδή τα υλικά και οι συνθήκες επεξεργασίας που χρησιμοποιούνται στην καλλιέργεια σχεδιάζονται για την παροχή συνθηκών για την ανάπτυξη των ειδικών κυττάρων και μικροοργανισμών, το γεγονός αυτό παρέχει και σε εξωτερικές προσμίξεις μικροοργανισμών την ευκαιρία να αναπτυχθούν. Επιπλέον, πολλά προϊόντα έχουν περιορισμένη ικανότητα να αντέχουν ένα ευρύ φάσμα τεχνικών καθαρισμού, ιδίως εκείνων που αποσκοπούν στην αδρανοποίηση ή την απομάκρυνση τυχαίων ιολογικών λοιμωξιογόνων ουσιών. Ο σχεδιασμός των διαδικασιών, του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των παροχών, των συνθηκών παρασκευής και προσθήκης των ρυθμιστικών διαλυμάτων και των αντιδραστηρίων, της δειγματοληψίας και της εκπαίδευσης των χειριστών είναι βασικοί παράγοντες για την ελαχιστοποίηση τέτοιων συμβάντων επιμόλυνσης.

Προδιαγραφές σχετικές με τα προϊόντα [όπως αυτές που αναφέρονται στις Μονογραφίες της Φαρμακοποιίας, στην Άδεια Κυκλοφορίας (Α.Κ.), και στην Έγκριση της Άδειας Κλινικής Δοκιμής (CTA)] θα καθορίσουν αν και σε ποιο στάδιο ουσίες και υλικά μπορούν να έχουν ένα συγκεκριμένο επίπεδο μικροβιακού φορτίου ή πρέπει να είναι στείρα. Παρομοίως, η παραγωγή πρέπει να είναι συνεπής με τις άλλες προδιαγραφές που ορίζονται στην Άδεια Κυκλοφορίας ή στις οδηγίες Έγκρισης της Άδειας Κλινικής Δοκιμής (CTA) [π.χ. αριθμός γενεών (αναδιπλασιασμοί, επωάσεις) μεταξύ της παρτίδας σπόρων ή κυτταρικής τράπεζας].

Για βιολογικά υλικά τα οποία δεν μπορούν να αποστειρωθούν (π.χ. με διήθηση), η επεξεργασία πρέπει να διεξάγεται υπό άσηπτες συνθήκες προς ελαχιστοποίηση εισαγωγής μολυσματικών παραγόντων. Όπου υπάρχουν, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι οδηγίες της CHMP σχετικά με την επικύρωση της αξιοπιστίας των συγκεκριμένων μεθόδων παραγωγής, π.χ. απομάκρυνσης ή αδρανοποίησης του ιού. Η εφαρμογή των κατάλληλων περιβαλλοντικών ελέγχων και παρακολούθησης και, όπου αυτό είναι εφικτό, συστημάτων για in-situ καθαρισμό και αποστείρωση σε

συνδυασμό με τη χρήση κλειστών συστημάτων μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο της τυχαίας μόλυνσης και επιμόλυνσης.

Ο έλεγχος συνήθως περιλαμβάνει βιολογικές αναλυτικές τεχνικές, οι οποίες έχουν συνήθως μια μεγαλύτερη μεταβλητότητα από ότι οι φυσικο-χημικοί προσδιορισμοί. Μια ανθεκτική διαδικασία παραγωγής είναι επομένως κρίσιμη και οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής αποκτούν ιδιαίτερη σημασία για την παραγωγή των βιολογικών δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων.

Βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενσωματώνουν ανθρώπινους ιστούς ή κύτταρα, όπως ορισμένα Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs) πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις της Οδηγίας 2004/23/ΕΚ και της Οδηγίας 2006/17/ΕΚ. Σύμφωνα με την Οδηγία 2006/86/ΕΚ της Επιτροπής, της 24ης Οκτωβρίου 2006 για την εφαρμογή της Οδηγίας 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας, την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και συμβάντων, καθώς και ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για την κωδικοποίηση, την επεξεργασία, τη συντήρηση, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων,[15] η συλλογή και ο έλεγχος πρέπει να γίνονται σύμφωνα με ένα κατάλληλο Σύστημα Ποιότητας για το οποίο τα πρότυπα και προδιαγραφές ορίζονται στο Παράρτημά της[16]. Επιπλέον, οι απαιτήσεις της Οδηγίας 2006/86/ΕΚ της Επιτροπής, της 24ης Οκτωβρίου 2006 για την εφαρμογή της Οδηγίας 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας, την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και συμβάντων, καθώς και ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για την κωδικοποίηση, την επεξεργασία, τη συντήρηση, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων, [17] για την ιχνηλασιμότητα εφαρμόζεται από τον δότη (διατηρώντας παράλληλα την εμπιστευτικότητα των δοτών) μέσα από τα στάδια που εφαρμόζονται στο Ίδρυμα Ιστών και στη συνέχεια συνεχίζει σύμφωνα με τη φαρμακευτική νομοθεσία μέσω του ιδρύματος όπου χρησιμοποιείται το προϊόν.

Βιολογικά δραστικές ουσίες και φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να συμμορφώνονται με την τελευταία έκδοση του Επεξηγηματικής Οδηγίας για την Ελαχιστοποίηση του Κινδύνου Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικής Σπογγώδους Εγκεφαλοπάθειας (TSE) μέσω Ανθρώπινων και Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

[15] OJ L 294, 25.10.2006, p. 32
[16] Υπό ανάπτυξη ο οδηγός «Καλής Πρακτικής»
[17] OJ L 294, 25.10.2006, p. 32

ΜΕΡΟΣ Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Προσωπικό

1. Προσωπικό (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ασχολούνται με τον καθαρισμό, τη συντήρηση ή τον έλεγχο της ποιότητας) που απασχολείται σε περιοχές όπου παράγονται και ελέγχονται βιολογικές δραστικές ουσίες και προϊόντα θα πρέπει να εκπαιδεύεται και περιοδικά να επανεκπαιδεύεται, ειδικά για τα προϊόντα που παράγονται, στη δική τους εργασία συμπεριλαμβανομένων τυχόν ειδικών μέτρων ασφαλείας για την προστασία του προϊόντος, του προσωπικού και του περιβάλλοντος.

2. Η κατάσταση της υγείας του προσωπικού θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την ασφάλεια των προϊόντων. Εφόσον είναι αναγκαίο, το προσωπικό που απασχολείται με την παραγωγή, τη συντήρηση, τον έλεγχο και τη φροντίδα των ζώων (και επιθεωρήσεις) θα πρέπει να εμβολιάζεται με κατάλληλα ειδικά εμβόλια και να υπόκειται σε τακτικούς ελέγχους της υγείας του.

3. Οποιαδήποτε αλλαγή στην κατάσταση της υγείας του προσωπικού, η οποία θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος θα πρέπει να αποκλείει την εργασία στο χώρο παραγωγής και θα πρέπει να τηρούνται κατάλληλα αρχεία. Η απασχόληση στην παραγωγή αντιφυματικού εμβολίου (BCG) και προϊόντων φυματίνης θα πρέπει να είναι αυστηρά περιορισμένη στο προσωπικό που παρακολουθείται επιμελώς με τακτικό έλεγχο της ανοσολογικής του κατάστασης ή με ακτινογραφίες θώρακος. Η παρακολούθηση της υγείας του προσωπικού θα πρέπει να είναι ανάλογη με τον κίνδυνο και θα πρέπει να χορηγείται ιατρική συμβουλή για το προσωπικό που απασχολείται με επικίνδυνους οργανισμούς.

4. Όπου απαιτείται να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα επιμόλυνσης, οι περιορισμοί στη διακίνηση του συνόλου του προσωπικού (συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού του ποιοτικού ελέγχου (QC), της συντήρησης και της καθαριότητας), θα πρέπει να ελέγχονται με βάση τις αρχές Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM). Σε γενικές γραμμές, το προσωπικό δε θα πρέπει να κινείται από περιοχές όπου η έκθεση σε ζωντανούς μικροοργανισμούς, γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς, τοξίνες ή ζώα σε περιοχές όπου χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα, αδρανοποιημένα προϊόντα ή διαφορετικοί οργανισμοί. Εάν η κίνηση αυτή είναι αναπόφευκτη, τα μέτρα ελέγχου της μόλυνσης θα πρέπει να βασίζονται στις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM).

Εγκαταστάσεις και Εξοπλισμός

5. Ως μέρος της στρατηγικής ελέγχου, ο βαθμός του περιβαλλοντικού ελέγχου σωματιδιακής και μικροβιακής μόλυνσης των χώρων παραγωγής θα πρέπει να προσαρμόζονται με τη δραστική ουσία, ενδιάμεσο ή τελικό προϊόν και το στάδιο της παραγωγής, λαμβάνοντας υπόψη το δυνητικό επίπεδο μόλυνσης των πρώτων υλών και τους κινδύνους για το προϊόν. Το περιβαλλοντικό πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να συμπληρώνεται με την ενσωμάτωση των μεθόδων για την ανίχνευση της παρουσίας συγκεκριμένων μικροοργανισμών (δηλ. ξενιστών, ζυμών, μούχλας, αναερόβιων οργανισμών κλπ), όπου υποδεικνύεται από τη διεργασία Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM).

6. Παραγωγή και εγκαταστάσεις αποθήκευσης, διαδικασίες και περιβαλλοντικές ταξινομήσεις θα πρέπει να σχεδιάζονται για να αποτρέπεται η εξωγενής μόλυνση των προϊόντων. Η πρόληψη της μόλυνσης είναι πιο κατάλληλη από την ανίχνευση και την απομάκρυνση, αν και η μόλυνση είναι πιθανό να καταστεί εμφανής κατά τη διάρκεια διαδικασιών όπως η ζύμωση και η κυτταρική καλλιέργεια. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δεν τελούνται σε κλειστό χώρο και υπάρχει ως εκ τούτου η έκθεση του προϊόντος στο άμεσο περιβάλλον του χώρου παραγωγής (π.χ. κατά τη διάρκεια προσθήκης συμπληρωμάτων, μέσων, ρυθμιστικών διαλυμάτων, αερίων, χειρισμοί κατά τη διάρκεια της παραγωγής των Φαρμακευτικών Προϊόντων Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs)) τα μέτρα ελέγχου θα πρέπει να τεθούν σε εφαρμογή, συμπεριλαμβανομένων των μηχανικών και των περιβαλλοντικών ελέγχων βάσει των αρχών της Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM). Αυτές οι αρχές Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM) πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις αρχές και τις κατευθυντήριες οδηγίες από τις κατάλληλες ενότητες του Παραρτήματος 1[18] του Τόμου 4 της EudraLex, κατά την επιλογή των περιβαλλοντικών κανόνων κατάταξης και των συναφών ελέγχων.

7. Παραγωγικές περιοχές αποκλειστικής χρήσεως θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για το χειρισμό των ζώντων κυττάρων ανθεκτικών στο παραγωγικό περιβάλλον. Παραγωγική περιοχή αποκλειστικής χρήσεως θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την παραγωγή των παθογόνων οργανισμών (δηλ. Επίπεδο Βιοασφάλειας 3 ή 4).

[18] Αν και ο τίτλος του Παραρτήματος 1 αναφέρεται στην παρασκευή των στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, δεν προτίθεται να αναγκάσει την παραγωγή στείρων προϊόντος σε στάδιο όπου είναι απαραίτητο και εγκεκριμένο χαμηλό μικροβιακό φορτίο. Η χρήση του γίνεται επειδή είναι η μόνη πηγή καθοδήγησης των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) της ΕΕ σε όλες τις ταξινομημένες παραγωγικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλότερων βαθμίδων D και C.

8. Παραγωγή σε εγκατάσταση που παράγονται πολλά προϊόντα μπορεί να είναι αποδεκτή εφόσον οι ακόλουθες ή ισοδύναμες (ανάλογα με τους σχετικούς τύπους προϊόντων) εκτιμήσεις και μέτρα αποτελούν μέρος μιας αποτελεσματικής στρατηγικής ελέγχου για την πρόληψη διασταυρούμενης μόλυνσης:

(α) Γνώση των βασικών χαρακτηριστικών όλων των κυττάρων, οργανισμών και τυχαίων παραγόντων (π.χ. παθογένεια, ανιχνευσιμότητα, επιμονή, ευαισθησία στην αδρανοποίηση) εντός της ίδιας εγκατάστασης.

(β) Όταν η παραγωγή χαρακτηρίζεται από πολλαπλές μικρές παρτίδες από διαφορετικές πρώτες ύλες (π.χ. προϊόντα με βάση κύτταρα) παράγοντες όπως η κατάσταση της υγείας των δοτών και ο κίνδυνος της ολικής απώλειας του προϊόντος από ή για συγκεκριμένους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται η αποδοχή της ταυτόχρονης εργασίας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της στρατηγικής ελέγχου.

(γ) Οι ζωντανοί οργανισμοί και οι σπόροι παρεμποδίζονται να εισέλθουν σε μη σχετικές περιοχές και εξοπλισμό με την αντιμετώπιση όλων των πιθανών οδών επιμόλυνσης και χρήση εξαρτημάτων αποκλειστικής χρήσης και μηχανικών μέτρων, όπως τα κλειστά συστήματα.

(δ) Μέτρα ελέγχου για την αφαίρεση οργανισμών και σπόρων πριν από τη μεταγενέστερη παραγωγή άλλων προϊόντων. Τα εν λόγω μέτρα ελέγχου θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τη θέρμανση, τον εξαερισμό και τον κλιματισμό (HVAC) του συστήματος. Ο καθαρισμός και η απολύμανση από τους οργανισμούς και τους σπόρους θα πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία του.

(ε) Η περιβαλλοντική παρακολούθηση ειδικά για τον παραχθέντα μικροοργανισμό που έχει, όταν οι μικροοργανισμοί είναι ανθεκτικοί στο περιβάλλον παραγωγής και όπου υπάρχουν διαθέσιμες οι μέθοδοι, διεξάγεται σε παρακείμενες περιοχές κατά τη διάρκεια της παραγωγής και μετά την ολοκλήρωση του καθαρισμού και απολύμανσης. Προσοχή πρέπει επίσης να δίνεται στους κινδύνους που προκύπτουν με τη χρήση ορισμένου εξοπλισμού παρακολούθησης (π.χ. παρακολούθηση των αιωρούμενων σωματιδίων) σε περιοχές που χειρίζονται ζώντες οργανισμούς και / ή οργανισμούς που σχηματίζουν σπόρους.

(στ) Τα προϊόντα, ο εξοπλισμός, ο βοηθητικός εξοπλισμός (π.χ. για τη βαθμονόμηση και επικύρωση ως προς την αξιοπιστία του) και τα είδη μιας χρήσης μπορούν να μετακινηθούν μόνον εντός και να απομακρύνονται από τις περιοχές αυτές κατά τρόπο που να αποτρέπεται η μόλυνση από άλλες περιοχές, άλλα προϊόντα και από διάφορα στάδια παραγωγής του προϊόντος (π.χ. αποφυγή μόλυνσης

των αδρανοποιημένων ή τοξοειδών προϊόντων με μη-απενεργοποιημένα προϊόντα).

(ζ) Παραγωγή με χρονικό διαχωρισμό.

9. Για ολοκλήρωση (δευτερευόντων) δραστηριοτήτων[19], η ανάγκη για εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως θα εξαρτηθεί από την εξέταση των παραπάνω μαζί με πρόσθετες εκτιμήσεις, όπως τις συγκεκριμένες ανάγκες του βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος και των χαρακτηριστικών των άλλων προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε μη-βιολογικών προϊόντων, στην ίδια εγκατάσταση. Άλλα μέτρα ελέγχου για την ολοκλήρωση των δραστηριοτήτων μπορεί να περιλαμβάνουν την ανάγκη για συγκεκριμένες επιπρόσθετες ακολουθίες, ταχύτητες ανάμειξης, ελέγχους του χρόνου και της θερμοκρασίας, όρια για την έκθεση στο φως και διαδικασίες για τη συγκράτηση και τον καθαρισμό σε περίπτωση διαρροών.

10. Τα μέτρα και οι διαδικασίες που απαιτούνται για τη συγκράτηση (π.χ. για το περιβάλλον και την ασφάλεια του χειριστή), δεν θα πρέπει να συγκρούονται με εκείνα για την ποιότητα των προϊόντων.

11. Οι μονάδες εξαερισμού θα πρέπει να σχεδιάζονται, να κατασκευάζονται και να συντηρούνται έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ των διαφόρων παραγωγικών χώρων και μπορεί να χρειαστεί να είναι ειδικοί για ένα χώρο. Ιδιαίτερη προσοχή, σύμφωνα με τις αρχές Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM), θα πρέπει να δίδεται σε περίπτωση χρήσης συστημάτων αέρα ενιαίου περάσματος.

12. Χώροι θετικής πίεσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία αποστειρωμένων προϊόντων, αλλά αρνητική πίεση σε συγκεκριμένους χώρους, στα σημεία της έκθεσης των παθογόνων είναι αποδεκτή για λόγους συγκράτησης. Αν χρησιμοποιούνται περιοχές αρνητικής πίεσης ή θάλαμοι ασφαλείας για την άσηπτη επεξεργασία των υλικών με συγκεκριμένους κινδύνους (π.χ. παθογόνα) θα πρέπει να περιβάλλονται από μια καθαρή ζώνη θετικής πίεσης της κατάλληλης βαθμίδας. Οι πιέσεις διαδοχικής διαβάθμισης θα πρέπει να ορίζονται με σαφήνεια και να παρακολουθούνται συνεχώς με κατάλληλες ρυθμίσεις συναγερμού.

13. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται κατά το χειρισμό των ζωντανών οργανισμών και κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων για τη δειγματοληψία, πρέπει να είναι σχεδιασμένος ώστε να αποφεύγεται η μόλυνση κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας.

[19] Μορφοποίηση, πλήρωση και συσκευασία

14. Η αρχική συγκράτηση[20] θα πρέπει να σχεδιάζεται και να ελέγχεται περιοδικά για να εξασφαλίζεται η πρόληψη της διαφυγής των βιολογικών παραγόντων στο άμεσο περιβάλλον εργασίας.

15. Η χρήση συστημάτων επιτόπιου καθαρισμού και επιτόπιας αποστείρωσης με ατμό (επιτόπια αποστείρωση) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όπου είναι δυνατόν. Οι βαλβίδες των δοχείων ζύμωσης θα πρέπει να είναι πλήρως αποστειρωμένα με ατμό.

16. Τα φίλτρα αέρος εξαερισμού θα πρέπει να είναι υδρόφοβα και επικυρωμένα ως προς την αξιοπιστία τους για την προγραμματισμένη διάρκεια ζωής τους με έλεγχο της ακεραιότητας σε τακτά χρονικά διαστήματα βάσει κατάλληλων αρχών Διαχείρισης του Κινδύνου της Ποιότητας (QRM).

17. Συστήματα αποστράγγισης πρέπει να είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε τα λύματα να μπορούν αποτελεσματικά να εξουδετερώνονται ή να απολυμανθούν για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου διασταυρούμενης μόλυνσης. Πρέπει να τηρούνται οι Εθνικές Ρυθμίσεις για την ελαχιστοποίηση του κίνδυνου μόλυνσης του εξωτερικού περιβάλλοντος ανάλογα με τον κίνδυνο που συνδέεται με τη φύση των βιολογικών επικίνδυνων αποβλήτων.

18. Λόγω της μεταβλητότητας των βιολογικών προϊόντων ή των διαδικασιών παραγωγής, σχετικές / κρίσιμης σημασίας πρώτες ύλες (όπως θρεπτικά μέσα καλλιεργειών και ρυθμιστικά διαλύματα) πρέπει να μετρούνται ή να ζυγίζονται κατά τη παραγωγική διεργασία. Στις περιπτώσεις αυτές, μικρά αποθέματα αυτών των πρώτων υλών μπορεί να διατηρούνται στον χώρο παραγωγής για συγκεκριμένη διάρκεια βασισμένη σε καθορισμένα κριτήρια, όπως η διάρκεια της παραγωγής της παρτίδας ή του χρονικού διαχωρισμού.

[20]Δείτε το κυρίως Γλωσσάρι για τους Κανόνες Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) στον όρο «Περιορισμό»

<u>Ζωικοί οργανισμοί (ζώα)</u>

19. Ένα ευρύ φάσμα ζωικών ειδών χρησιμοποιούνται στην παραγωγή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. Αυτά μπορούν να χωριστούν σε 2 γενικούς τύπους προέλευσης:

(α) Ομάδες έμψυχων, αγέλες, κοπάδια: παραδείγματα περιλαμβάνουν το εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας (πίθηκοι), αντιδότων (ανοσοορούς) για τα δηλητήρια των φιδιών και του τετάνου (άλογα, πρόβατα και αίγες), αλλεργιογόνα (γάτες), του αντιλυσσικού εμβολίου (κουνέλια, ποντικοί και χάμστερ) διαγονιδιακά προϊόντα (αίγες, βοοειδή).

(β) Ιστοί ζώων και κύτταρα που προέρχονται μετά τη σφαγή και από εγκαταστάσεις όπως σφαγεία: παραδείγματα περιλαμβάνουν

ξενογενή κύτταρα από ζωικούς ιστούς και κύτταρα, κύτταρα τροφοδότες για υποστήριξη της ανάπτυξης ορισμένων Φαρμακευτικών Προϊόντων Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs), πηγές από σφαγεία για ένζυμα, αντιπηκτικά και ορμόνες (πρόβατα και χοίρους).

Επιπλέον, τα ζώα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στον έλεγχο της ποιότητας, είτε σε γενικές δοκιμασίες, π.χ. πυρετογόνων, ή σε συγκεκριμένες ανιχνεύσεις δραστικότητας, π.χ. του αντικοκκυτικού εμβολίου (ποντίκια), των πυρετογόνων (κουνέλια), του αντιφυματικού εμβολίου (ινδικά χοιρίδια).

20. Επιπρόσθετα με τη συμμόρφωση με τους κανονισμούς για τη Ζωική Σπογγώδη Εγκεφαλοπάθεια (TSE), άλλοι συνοδοί παράγοντες που ενδιαφέρουν (ζωονόσοι, ασθένειες των ζώων προέλευσης) θα πρέπει να παρακολουθούνται από ένα συνεχιζόμενο πρόγραμμα υγείας και να καταγράφονται. Συμβουλές από ειδικό θα πρέπει να ληφθούν για τη δημιουργία τέτοιων προγραμμάτων. Σε περιπτώσεις προβλημάτων υγείας που εμφανίζονται στα ζώα προέλευσης θα πρέπει να διερευνηθούν σε σχέση με την καταλληλότητά τους και την καταλληλότητα των ζώων που έρχονται σε επαφή με αυτά για συνεχιζόμενη χρήση (σε παραγωγή, καθώς και ως πηγές πρώτων υλών, στον έλεγχο της ποιότητας και τον έλεγχο της ασφάλειας) οι αποφάσεις πρέπει να τεκμηριώνονται. Θα πρέπει να εφαρμόζεται μια διαδικασία ανίχνευσης η οποία να ενημερώνει τη διεργασία λήψης αποφάσεων σχετικά με τη συνεχιζόμενη καταλληλότητα της βιολογικής δραστικής ουσίας ή του φαρμακευτικού προϊόντος στο οποίο έχουν χρησιμοποιηθεί ή ενσωματωθεί συστατικά εκκίνησης ή πρώτες ύλες ζωικής προέλευσης. Η διεργασία λήψης αποφάσεων μπορεί να περιλαμβάνει την εκ νέου εξέταση των δειγμάτων που διατηρούνται από τις προηγούμενες συλλογές από το ίδιο ζώο δότη (όπου εφαρμόζεται) για να καθοριστεί η τελευταία αρνητική δωρεά. Η περίοδος απόσυρσης των θεραπευτικών μέσων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ζώων προέλευσης πρέπει να τεκμηριώνονται και να χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό καθορισμένων περιόδων απομάκρυνσης των ζώων αυτών από το πρόγραμμα.

21. Ιδιαίτερη μέριμνα θα πρέπει να ληφθεί για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα προέλευσης. Τα μέτρα θα πρέπει να περιλαμβάνουν την προμήθεια, τις εγκαταστάσεις, την κτηνοτροφία, τις διαδικασίες βιοασφάλειας, τα μέτρα έλεγχου, τον έλεγχο των καταλυμάτων και των υλικών των ζωοτροφών. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για τα απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα ζώα όπου οι απαιτήσεις της μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας πρέπει να πληρούνται. Η στέγαση και η παρακολούθηση της υγείας θα πρέπει να ορίζεται για τις άλλες κατηγορίες των ζώων (π.χ. υγιή κοπάδια ή αγέλες).

22. Για τα προϊόντα που παράγονται από διαγονιδιακά ζώα, η ανιχνευσιμότητα θα πρέπει να διατηρείται κατά τη δημιουργία των ζώων αυτών από τα ζώα προέλευσης.

23. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των Κρατών Μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς όσον αφορά τις απαιτήσεις για τα καταλύματα των ζώων, τη φροντίδα και την καραντίνα. Η στέγαση των ζώων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή και τον έλεγχο των βιολογικών δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να διαχωρίζεται από την παραγωγή και τους χώρους ελέγχου.

24. Για τα διάφορα είδη ζώων, τα βασικά κριτήρια θα πρέπει να καθορίζονται, να παρακολουθούνται και να καταγράφονται. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν την ηλικία, το βάρος και την κατάσταση της υγείας των ζώων.

25. Τα ζώα, οι βιολογικοί παράγοντες και οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται θα πρέπει να είναι το αντικείμενο ενός συστήματος αναγνώρισης για να αποτραπεί κάθε κίνδυνος σύγχυσης και για να ελέγχονται όλοι οι κίνδυνοι που έχουν εντοπισθεί.

<u>Τεκμηρίωση</u>

26. Για τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες μπορεί να απαιτείται επιπλέον τεκμηρίωση για την προέλευση, την καταγωγή, την αλυσίδα διανομής, τη μέθοδο παραγωγής, και τους ελέγχους που εφαρμόζονται, για να εξασφαλιστεί το κατάλληλο επίπεδο ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της μικροβιολογικής ποιότητας.

27. Ορισμένοι τύποι προϊόντων μπορούν να απαιτούν ειδικό προσδιορισμό των υλικών που απαρτίζουν την παρτίδα, ιδιαίτερα τα σωματικά κύτταρα στο πλαίσιο των Φαρμακευτικών Προϊόντων Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs). Για αυτόλογες καταστάσεις και καταστάσεις ιστοσυμβατότητας, το παραγόμενο προϊόν θα πρέπει να θεωρηθεί ως μια παρτίδα.

28. Όταν χρησιμοποιούνται ανθρώπινα κύτταρα ή δότες ιστών, απαιτείται πλήρη ιχνηλασιμότητα από τα αρχικά υλικά και πρώτες ύλες, συμπεριλαμβανομένων όλων των ουσιών που έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα ή ιστούς, μέχρι της επιβεβαίωσης παραλαβής των προϊόντων στο σημείο χρήσης, διατηρώντας παράλληλα την προστασία της ιδιωτικής ζωής των ατόμων και το απόρρητο των πληροφοριών που συνδέονται με την υγεία [21]. Τα αρχεία της ιχνηλασιμότητας [22] πρέπει να διατηρούνται για 30 χρόνια μετά την ημερομηνία λήξης του φαρμακευτικού προϊόντος. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να ληφθεί για να διατηρηθεί η ιχνηλασιμότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για ειδικές περιπτώσεις χρήσης, όπως κατά το συνταίριασμα δότη-κυττάρων. Η Οδηγία 2002/98/ΕΚ και η Οδηγία 2005/61/ΕΚ της Επιτροπής της 30ης Σεπτεμβρίου 2005 για την εφαρμογή της Οδηγίας 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας και την κοινοποίηση σοβαρών

ανεπιθύμητων ενεργειών και συμβάντων[23] ισχύουν για τα συστατικά του αίματος, όταν χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά ή πρώτες ύλες για τη διαδικασία παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων. Για Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs) οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας όσον αφορά τα ανθρώπινα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των αιμοποιητικών κυττάρων πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές που καθορίζονται στις Οδηγίες 2004/23/ΕΚ και 2006/86/ΕΚ. Οι ρυθμίσεις που είναι αναγκαίες για να επιτευχθεί η ιχνηλασιμότητα και η περίοδος διατήρησης των δεδομένων θα πρέπει να ενσωματωθούν σε τεχνικές συμφωνίες μεταξύ των υπευθύνων μερών.

[21] Άρθρο 15 του κανονισμού 1394/2007

[22] Δείτε ENTR/F/2/SF/dn D (2009) 35810, «Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή κλινική πρακτική ειδικά για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs)» για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την ιχνηλασιμότητα των υπό έρευνα Φαρμακευτικών Προϊόντων Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs)

[23] OJ L 256, 1.10.2005, p. 32.

<u>Παραγωγή</u>

29. Λαμβάνοντας υπόψη την εγγενή μεταβλητότητα σε πολλές βιολογικές δραστικές ουσίες και φαρμακευτικά προϊόντα, βήματα για την αύξηση ευρωστίας της διεργασίας, μειώνοντας έτσι τη μεταβλητότητά της και ενισχύοντας την αναπαραγωγή στα διάφορα στάδια του κύκλου ζωής του προϊόντος, όπως η διαδικασία σχεδιασμού, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί κατά τη διάρκεια Ανασκοπήσεων της Ποιότητας των Προϊόντων.

30. Δεδομένου ότι οι συνθήκες καλλιέργειας, τα θρεπτικά μέσα και τα αντιδραστήρια σχεδιάζονται για την προώθηση της ανάπτυξης των κυττάρων ή μικροβιακών οργανισμών, συνήθως σε αξενική κατάσταση, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη στρατηγική ελέγχου για τη διασφάλιση εύρωστων μέτρων που προλαμβάνουν ή ελαχιστοποιούν την εμφάνιση ανεπιθύμητου μικροβιακού φορτίου και σχετικών μεταβολιτών και ενδοτοξινών. Για βασιζόμενα σε κύτταρα Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs) όπου οι παρτίδες παραγωγής είναι συχνά μικρές, ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ των κυτταρικών παρασκευασμάτων από διάφορους δότες με ποικίλες καταστάσεις υγείας θα πρέπει να ελέγχεται σύμφωνα με καθορισμένες διαδικασίες και απαιτήσεις.

<u>Αρχικά υλικά και πρώτες ύλες</u>

31. Η πηγή, η προέλευση και η καταλληλότητα των βιολογικών αρχικών υλικών και πρώτων υλών (π.χ. κρυοπροστατευτικά, κύτταρα τροφοδότες, αντιδραστήρια, θρεπτικά μέσα, ρυθμιστικά διαλύματα, ορός, ένζυμα,

κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες) θα πρέπει να είναι σαφώς καθορισμένες. Όταν οι απαραίτητοι έλεγχοι είναι χρονοβόροι, μπορεί να επιτραπεί η επεξεργασία πρώτων υλών πριν τα αποτελέσματα των ελέγχων είναι διαθέσιμα, ο κίνδυνος από τη χρήση ενός δυνητικά ακατάλληλου υλικού και των πιθανών επιπτώσεων σε άλλες παρτίδες θα πρέπει να είναι σαφώς κατανοητά και να αξιολογούνται σύμφωνα με τις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου της Ποιότητας (QRM). Σε τέτοιες περιπτώσεις, η απελευθέρωση του τελικού προϊόντος εξαρτάται από τα ικανοποιητικά αποτελέσματα αυτών των ελέγχων. Ο προσδιορισμός όλων των πρώτων υλών θα πρέπει να είναι σε συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αναλόγως του σταδίου παραγωγής. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα περαιτέρω οδηγίες μπορεί να αναζητηθούν στο Μέρος I και στο Παράρτημα 8 και για τις βιολογικές δραστικές ουσίες στο Μέρος II.

32. Ο κίνδυνος επιμόλυνσης των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών κατά τη διέλευσή τους κατά μήκος της αλυσίδας εφοδιασμού πρέπει να αξιολογούνται, με ιδιαίτερη έμφαση στη Ζωική Σπογγώδη Εγκεφαλοπάθεια (TSE). Υλικά τα οποία έρχονται σε άμεση επαφή με τον εξοπλισμό παραγωγής ή το προϊόν (όπως θρεπτικά μέσα που χρησιμοποιούνται σε πειράματα προσομοίωσης και λιπαντικά που μπορούν να έλθουν σε επαφή με το προϊόν) πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη.

33. Δεδομένου ότι οι κίνδυνοι από την εισαγωγή της επιμόλυνσης και τις συνέπειες για το τελικό προϊόν είναι οι ίδιοι ανεξάρτητα από το στάδιο της παραγωγής, της εγκαθίδρυσης μιας στρατηγικής ελέγχου για την προστασία του προϊόντος και την παρασκευή των διαλυμάτων, ρυθμιστικών διαλυμάτων, και άλλων προσθηκών θα πρέπει να στηρίζεται στις αρχές και τις κατευθυντήριες οδηγίες που περιέχονται στα αντίστοιχα τμήματα του Παραρτήματος 1. Οι έλεγχοι που απαιτούνται για την ποιότητα των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών και την άσηπτη διαδικασία παραγωγής, ιδιαίτερα για προϊόντα με βάση τα κύτταρα, όπου η τελική αποστείρωση δεν είναι γενικά δυνατή και η ικανότητα για απομάκρυνση μικροβιακών παραπροϊόντων είναι περιορισμένη, αποκτούν μεγαλύτερη σημασία. Όταν ο Φάκελος της Άδειας Κυκλοφορίας ή η Έγκριση της Κλινικής Δοκιμής (CTA) προβλέπει επιτρεπόμενο τύπο και επίπεδο μικροβιακού φορτίου, για παράδειγμα σε στάδιο δραστικής ουσίας, η στρατηγική ελέγχου θα πρέπει να συμπεριλάβει τα μέσα με τα οποία αυτή διατηρείται εντός των προκαθορισμένων ορίων.

34. Όταν η αποστείρωση των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών είναι απαραίτητη, θα πρέπει να διεξάγεται όπου είναι δυνατόν με χρήση θερμότητας. Όπου είναι απαραίτητο, άλλες κατάλληλες μέθοδοι μπορούν επίσης να χρησιμοποιούνται για την απενεργοποίηση των βιολογικών υλικών (π.χ. ακτινοβόληση και διήθηση).

35. Μείωση του μικροβιακού φορτίου που σχετίζεται με τη προμήθεια ζωντανών ιστών και κυττάρων μπορεί να απαιτεί τη χρήση των άλλων μέτρων, όπως τα αντιβιοτικά στα αρχικά στάδια της παραγωγής. Αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται, αλλά όπου είναι απαραίτητο η χρήση τους θα

πρέπει να αιτιολογείται, θα πρέπει να απομακρύνονται από τη διαδικασία παραγωγής στο στάδιο που προβλέπεται στο Φάκελο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στην Έγκριση της Κλινικής Δοκιμής (CTA).

36. Για ανθρώπινους ιστούς και κύτταρα που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα:

(α) Η προμήθεια τους, η δωρεά και ο έλεγχος στην ΕΕ ρυθμίζεται από την Οδηγία 2004/23/ΕΚ και την εφαρμογή των Οδηγιών της Επιτροπής. Τέτοιες μονάδες εφοδιασμού της ΕΕ πρέπει να έχουν τις κατάλληλες εγκρίσεις από την αρμόδια εθνική αρχή (-ες) στο πλαίσιο της παρούσας Οδηγίας, η οποία θα πρέπει να επαληθεύεται ως μέρος της διαχείρισης προμηθευτή πρώτων υλών.

(β) Σε περίπτωση που τα εν λόγω ανθρώπινα κύτταρα ή ιστοί εισάγονται από τρίτες χώρες πρέπει να πληρούν ισοδύναμα Κοινοτικά πρότυπα της ποιότητας και ασφάλειας σε αντιστοιχία με τα θεσπιζόμενα στην Οδηγία 2004/23/ΕΚ. Η ιχνηλασιμότητα και οι απαιτήσεις κοινοποίησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζονται στην Οδηγία 2006/86/ΕΚ.

(γ) Μπορεί να υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις όπου η επεξεργασία των κυττάρων και των ιστών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα να διεξάγονται σε εγκαταστάσεις ιστών, π.χ. η δημιουργία πρώιμων κυτταρικών σειρών ή τραπεζών πριν την εγκαθίδρυση της Κύριας Κυτταρικής Τράπεζας. Αυτά τα βήματα επεξεργασίας, είναι κάτω από το πεδίο εφαρμογής της Οδηγίας 2004/23/ΕΚ, η οποία προβλέπει την ανάγκη ενός Υπευθύνου Προσώπου (RP).

(δ) Ιστοί και κύτταρα αποδεσμεύονται από τον Υπεύθυνο Επιστήμονα της μονάδας ιστών πριν από την αποστολή στον παρασκευαστή των φαρμακευτικών προϊόντων, μετά την οποία εφαρμόζονται οι ισχύοντες έλεγχοι για τις πρώτες ύλες. Τα αποτελέσματα των ελέγχων όλων των ιστών / κυττάρων που παρέχονται από τη μονάδα ιστών θα πρέπει να είναι διαθέσιμα στον παραγωγό του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να χρησιμοποιούνται για να πραγματοποιείται ο κατάλληλος διαχωρισμός των υλικών και να λαμβάνονται αποφάσεις για την αποθήκευση. Σε περιπτώσεις όπου η παραγωγή πρέπει να αρχίσει πριν από τη λήψη των αποτελεσμάτων των ελέγχων από τη μονάδα ιστών, οι ιστοί και τα κύτταρα μπορεί να αποσταλούν στον παραγωγό των φαρμακευτικών προϊόντων, δεδομένου ότι διενεργούνται έλεγχοι για την πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης με ιστούς και κύτταρα που έχουν απελευθερωθεί από το Υπεύθυνο Πρόσωπο στη μονάδα ιστών.

(ε) Η μεταφορά των ανθρώπινων ιστών και κυττάρων για τη μονάδα παραγωγής πρέπει να ελέγχεται με γραπτή συμφωνία μεταξύ των υπευθύνων μερών. Οι μονάδες παραγωγής θα πρέπει να έχουν

αποδεικτικά στοιχεία της τήρησης των καθορισμένων συνθηκών αποθήκευσης και μεταφοράς.

(στ) Θα πρέπει να διατηρείται η συνέχιση των απαιτήσεων ιχνηλασιμότητας που ξεκίνησε στις μονάδες ιστών μέσω του παραλήπτη (ών), και αντίστροφα, συμπεριλαμβανομένων των υλικών που έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα ή ιστούς.

(ζ) Θα πρέπει να υφίσταται Τεχνική Συμφωνία μεταξύ των υπεύθυνων μερών (π.χ. παραγωγών, των μονάδων ιστών, Χορηγών, Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας), η οποία ορίζει τα καθήκοντα του κάθε ενδιαφερόμενου, συμπεριλαμβανομένου του Υπεύθυνου Προσώπου και του Ειδικευμένου Προσώπου.

37. Όσον αφορά τη γονιδιακή θεραπεία[24]:

(α) Για τα προϊόντα που αποτελούνται από ιολογικούς φορείς, οι πρώτες ύλες είναι τα συστατικά από τα οποία ο ιογενής φορέας λαμβάνεται, δηλαδή η κύρια ιολογική σπορά ή τα πλασμίδια για την επιμόλυνση των κυττάρων συσκευασίας και την Κύρια Κυτταρική Τράπεζα της κυτταρικής ομάδας συσκευασίας.

(β) Για τα προϊόντα που αποτελούνται από πλασμίδια, μη-ιολογικούς φορείς και γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς εκτός των ιών ή ιολογικών φορέων, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για να δημιουργηθεί το κύτταρο που παράγει, δηλαδή το πλασμίδιο, τα βακτήρια-ξενιστές και η Κύρια Κυτταρική Τράπεζα των ανασυνδυασμένων μικροβιακών κυττάρων.

(γ) Για τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα, οι πρώτες ύλες είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθούν τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα, δηλαδή τα αρχικά υλικά για την παραγωγή του φορέα και των ανθρώπινων ή ζωικών κυτταρικών παρασκευασμάτων.

(δ) Οι αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) εφαρμόζονται από το σύστημα τράπεζας που χρησιμοποιείται για την παραγωγή του φορέα ή του πλασμιδίου που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του γονιδίου.

[24] Λεπτομέρειες στην Ενότητα 3.2 του Μέρους IV του Παραρτήματος I της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

38. Όταν τα ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα που χρησιμοποιούνται στην παραγωγική διαδικασία ως κύτταρα τροφοδότες, θα πρέπει να διενεργούνται οι κατάλληλοι έλεγχοι για την προέλευση, τους ελέγχους, τη μεταφορά και την αποθήκευση, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της συμμόρφωσης με την Οδηγία 2004/23.

<u>Παρτίδα σπόρων και σύστημα κυτταρικής τράπεζας</u>

39. Προκειμένου να αποφευχθεί η ανεπιθύμητη εκτροπή των χαρακτηριστικών που ενδέχεται να προκύψουν από τις επανειλημμένες ανακαλλιέργειες ή τις πολλαπλές γενεές, η παραγωγή των βιολογικών φαρμακευτικών ουσιών και προϊόντων που λαμβάνονται από μικροβιολογική καλλιέργεια, κυτταρική καλλιέργεια ή πολλαπλασιασμό σε έμβρυα και ζώα θα πρέπει να στηρίζεται σε σύστημα παρτίδων αρχικής ιολογικής σποράς καθώς και ιολογικής σποράς εργασίας και /ή κυτταρικών τραπεζών Ένα τέτοιο σύστημα δύναται να μην έχει εφαρμογή σε όλους τους τύπους των Φαρμακευτικών Προϊόντων Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs).

40. Ο αριθμός γενεών (αναδιπλασιασμοί, ανακαλλιέργειες) μεταξύ της παρτίδας σπόρων ή της κυτταρικής τράπεζας, της ενεργής βιολογικής ουσίας και του τελικού προϊόντος θα πρέπει να είναι σε συνέπεια με τις προδιαγραφές του Φακέλου της Άδειας Κυκλοφορίας στην αγορά ή την Έγκριση της Κλινικής Δοκιμής (CTA).

41. Στο πλαίσιο της διαχείρισης του κύκλου ζωής των προϊόντων, η εγκατάσταση για τις παρτίδες των σπόρων και των κυτταρικών τραπεζών, συμπεριλαμβανομένων των αρχικών γενεών και των γενεών εργασίας, θα πρέπει να γίνεται υπό συνθήκες οι οποίες είναι αποδεδειγμένα κατάλληλες. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα κατάλληλα ελεγχόμενο περιβάλλον για την προστασία των παρτίδων σπόρων και της κυτταρικής τράπεζας καθώς και του προσωπικού που τα χειρίζεται. Κατά τη εγκαθίδρυση της παρτίδας σπόρων και της κυτταρικής τράπεζας, κανένα άλλο ζωντανό ή μολυσματικό υλικό (π.χ. ιοί, κυτταρικές σειρές ή κυτταρικά στελέχη) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα στην ίδια περιοχή ή από τα ίδια άτομα. Για τα στάδια πριν από την αρχική σπορά ή τη δημιουργία της κυτταρικής τράπεζας, όπου μόνο οι αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής - ΚΚΠ (GMP) μπορούν να εφαρμόζονται η τεκμηρίωση θα πρέπει να είναι διαθέσιμη για την υποστήριξη της ιχνηλασιμότητας, συμπεριλαμβανομένων θεμάτων που σχετίζονται με τα συστατικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης με δυνητικό αντίκτυπο στην ασφάλεια των προϊόντων (π.χ. αντιδραστήρια βιολογικής προέλευσης) από την αρχική προέλευση και τη γενετική ανάπτυξη, εάν έχουν εφαρμογή. Για τα εμβόλια εφαρμόζονται οι απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Μονογραφίας 2005;153 "*Εμβόλια για ανθρώπινη χρήση*".

42. Μετά τη δημιουργία κύριων κυτταρικών τραπεζών και κυτταρικών τραπεζών εργασίας καθώς και κύριων παρτίδων σπόρων και παρτίδων σπόρων εργασίας, θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες καραντίνας και απελευθέρωσης. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει επαρκή χαρακτηρισμό και έλεγχο για προσμείξεις. Η συνεχιζόμενη καταλληλότητά τους για χρήση θα πρέπει να αποδεικνύεται περαιτέρω από τη συνοχή των χαρακτηριστικών και της ποιότητας των διαδοχικών παρτίδων του προϊόντος. Αποδεικτικά στοιχεία για τη σταθερότητα και την ανάκτηση των σπόρων και των τραπεζών θα πρέπει να τεκμηριώνονται και τα αρχεία θα πρέπει να διατηρούνται με τρόπο που να επιτρέπει την αξιολόγηση των τάσεων.

43. Οι παρτίδες σπόρων και οι κυτταρικές τράπεζες θα πρέπει να αποθηκεύονται και να χρησιμοποιούνται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι επιμόλυνσης, (π.χ. αποθήκευση σε σφραγισμένα δοχεία με υπερκείμενη φάση ατμών υγρού αζώτου) ή αλλοιώσεις. Μέτρα ελέγχου για την αποθήκευση των διαφόρων σπόρων και / ή κυττάρων στην ίδια περιοχή ή εξοπλισμό θα πρέπει να προφυλάσσουν από το μπέρδεμα και να λαμβάνουν υπόψη την λοιμωξιογόνο φύση των υλικών για την πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

44. Βασιζόμενα σε κύτταρα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται συχνά από ένα κυτταρικό απόθεμα που προέρχεται από περιορισμένο αριθμό ανακαλλιεργειών. Σε αντίθεση με το κλιμακωτό σύστημα δύο βαθμίδων των Κύριων Κυτταρικών Τραπεζών καθώς και των Κυτταρικών Τραπεζών Εργασίας, ο αριθμός των μονάδων παραγωγής λειτουργεί με ένα απόθεμα κυττάρων που περιορίζεται από τον αριθμό των κλασμάτων που λαμβάνονται μετά από την ανάπτυξη και δεν καλύπτει ολόκληρο τον κύκλο ζωής του προϊόντος. Μεταβολές των αποθεμάτων κυττάρων θα πρέπει να καλύπτονται από ένα «πρωτόκολλο επικύρωσης αξιοπιστίας».

45. Οι περιέκτες αποθήκευσης θα πρέπει να σφραγίζονται, να επισημαίνονται σαφώς και να διατηρούνται σε κατάλληλη θερμοκρασία. Πρέπει να τηρείται η απογραφή των αποθεμάτων. Θα πρέπει να καταγράφεται συνεχώς η θερμοκρασία αποθήκευσης και να παρακολουθείται, όπου χρησιμοποιείται, το επίπεδο του υγρού αζώτου. Θα πρέπει να καταγράφονται οι αποκλίσεις από τα προσδιορισμένα όρια και οι διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες που έχουν ληφθεί.

46. Είναι επιθυμητό να διαχωρίζονται τα αποθέματα και να αποθηκεύονται τα διαχωρισμένα αποθέματα σε διαφορετικές θέσεις, έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι της συνολικής απώλειας. Οι έλεγχοι στα σημεία αυτά θα πρέπει να παρέχουν τις εγγυήσεις που αναφέρονται στις προηγούμενες παραγράφους.

47. Οι συνθήκες αποθήκευσης και χειρισμού των αποθεμάτων θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ίδιες διαδικασίες και παραμέτρους. Όταν οι περιέκτες απομακρύνονται από το σύστημα διαχείρισης παρτίδας σπόρων / κυτταρικής τράπεζας, τα δοχεία δεν θα πρέπει να επιστρέφονται στο απόθεμα.

<u>Αρχές λειτουργίας</u>

48. Η διαχείριση αλλαγών θα πρέπει σε περιοδική βάση να λαμβάνει υπόψη τις επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων των αθροιστικών επιπτώσεων των αλλαγών (π.χ. στη διεργασία) στην ποιότητα, στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος.

49. Κρίσιμες λειτουργικές παράμετροι (διεργασίας), ή άλλοι παράμετροι εισόδου που έχουν επίπτωση στην ποιότητα των προϊόντων πρέπει να

προσδιορίζονται, να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους, να τεκμηριώνονται και να επιδεικνύεται ότι διατηρούνται εντός απαιτήσεων.

50. Μια στρατηγική ελέγχου για την είσοδο αντικειμένων και υλικών σε χώρους παραγωγής θα πρέπει να βασίζεται στις αρχές Διαχείρισης Κινδύνων της Ποιότητας (QRM). Για άσηπτες διαδικασίες, θέρμοανθεκτικά αντικείμενα και υλικά κατά την είσοδό τους σε καθαρό χώρο ή σε καθαρό περικλειόμενο χώρο θα πρέπει κατά προτίμηση να εισέλθουν μέσω διπλόθυρου αυτόκαυστου ή κλιβάνου. Αντικείμενα και υλικά ασταθή στη θερμότητα θα πρέπει να εισέλθουν μέσα από αεροφράκτη με αλληλοσυνδεόμενες πόρτες, όπου υπόκεινται σε αποτελεσματικές διαδικασίες απολύμανσης της επιφάνειάς τους. Η αποστείρωση των αντικειμένων και υλικών αλλού είναι αποδεκτή με την προϋπόθεση ότι φέρουν πολλαπλά καλύμματα, ανάλογα με τον αριθμό των σταδίων εισόδου στο καθαρό χώρο, και ότι θα εισέρχονται μέσω αεροφράκτη με τις κατάλληλες προφυλάξεις απολύμανσης της επιφάνειας.

51. Οι ιδιότητες προαγωγής ανάπτυξης των θρεπτικών μέσων θα πρέπει να αποδεικνύουν ότι είναι κατάλληλα για την προτεινόμενη χρήση. Εάν είναι δυνατό, τα θρεπτικά μέσα θα πρέπει να απολυμαίνονται in situ. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όπου είναι δυνατό απολυμαντικά φίλτρα σε γραμμές (in-line) για την προσθήκη σε συνθήκες ρουτίνας αερίων, θρεπτικών μέσων, οξέων ή βάσεων, αντι-αφρώδων παραγόντων κτλ. σε βιοαντιδραστήρες.

52. Η προσθήκη υλικών ή θρεπτικών μέσων σε βιοαντιδραστήρες ή άλλα σκεύη καθώς και η δειγματοληψία θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό προσεκτικά ελεγχόμενες συνθήκες για την αποφυγή επιμόλυνσης. Θα πρέπει να δοθεί η απαραίτητη προσοχή ώστε τα σκεύη να είναι σωστά συνδεδεμένα όταν πραγματοποιείται η προσθήκη ή η δειγματοληψία.

53. Η συνεχής παρακολούθηση ορισμένων παραγωγικών διεργασιών (πχ. ζύμωση) μπορεί να είναι απαραίτητη, δεδομένου ότι αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να αποτελούν μέρος του αρχείου της παραγόμενης παρτίδας. Όπου χρησιμοποιείται συνεχής καλλιέργεια, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στις απαιτήσεις του ποιοτικού ελέγχου οι οποίες προκύπτουν από αυτό τον τύπο της παραγωγικής μεθόδου.

54. Φυγοκέντρηση και ανάμιξη προϊόντων μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό σταγονιδίων (αεροζόλ) και αυτές οι δραστηριότητες είναι απαραίτητο να περιοριστούν ώστε να ελαχιστοποιηθεί η διασταυρούμενη επιμόλυνση

55. Τυχαίες διαρροές, ιδιαίτερα ζωντανών οργανισμών, πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και με ασφάλεια. Πιστοποιημένα μέτρα απολύμανσης θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για κάθε οργανισμό ή ομάδες παρόμοιων οργανισμών. Όπου εμπλέκονται διαφορετικά στελέχη από είδη βακτηρίων ή παρόμοιων ιών, η διαδικασία απολύμανσης μπορεί να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία της με ένα αντιπροσωπευτικό στέλεχος, εκτός και αν υπάρχει λόγος να πιστεύουμε ότι διαφοροποιούνται

σημαντικά ως προς την ανθεκτικότητα στο(ους)ν παράγοντ(ες)α που εμπλέκ(ονται)εται.

56. Εάν είναι εμφανώς επιμολυσμένα, όπως για παράδειγμα από διαρροές ή σταγονίδια αεροζόλ ή εάν εμπλέκεται και ένας δυνητικά επικίνδυνος οργανισμός, υλικά παραγωγής και ελέγχου, στα οποία περιλαμβάνονται και η έντυπη τεκμηρίωση, πρέπει να απολυμανθούν ικανοποιητικά ή η πληροφορία να διασωθεί με άλλα μέσα.

57. Σε περιπτώσεις που πραγματοποιείται ιολογική αδρανοποίηση ή διαδικασία απομάκρυνσης κατά τη διάρκεια της παραγωγής, θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή του κινδύνου της εκ νέου επιμόλυνσης των κατεργασμένων προϊόντων από μη κατεργασμένα προϊόντα.

58. Για προϊόντα τα οποία απενεργοποιούνται με την προσθήκη ενός αντιδραστηρίου (πχ. μικροοργανισμοί κατά τη διαδικασία της παραγωγής εμβολίου), η διεργασία θα πρέπει να διασφαλίζει την πλήρη αδρανοποίηση του ζωντανού οργανισμού. Επιπρόσθετα, κατά τη διαδικασία της πλήρους ανάμιξης της καλλιέργειας και του απενεργοποιητή, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην επαφή όλων των προϊόντων και των επιφανειών οι οποίες εκτίθενται στη ζωντανή καλλιέργεια και, όπου απαιτείται, στην μεταφορά σε δεύτερο σκεύος.

59. Μια ευρεία ποικιλία εξοπλισμού χρησιμοποιείται στη χρωματογραφία. Οι αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM) θα πρέπει να εφαρμόζονται για να σχεδιαστεί η στρατηγική ελέγχου στις μήτρες, στα περιβλήματα και σε συναφή εξοπλισμό όταν χρησιμοποιείται στην παραγωγή με χρονικό διαχωρισμό και σε περιβάλλοντα με εναλλασσόμενα προϊόντα . Η επαναχρησιμοποίηση της ίδιας μήτρας σε διαφορετικά στάδια της διεργασίας αποθαρρύνεται. Κριτήρια αποδοχής, συνθήκες λειτουργίας, μέθοδοι αναγέννησης, διάρκεια ζωής και απολυμαντικές ή αποστειρωτικές μέθοδοι χρωματογραφικών στηλών θα πρέπει να ορίζονται.

60. Όπου χρησιμοποιείται εξοπλισμός και υλικά που έχουν υποστεί ακτινοβόληση, το Παράρτημα 12 του EudraLex, Τόμος 4, θα πρέπει να χρησιμοποιείται συμβουλευτικά για περαιτέρω οδηγίες.

61. Θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα για να διασφαλίζεται η ακεραιότητα και το κλείσιμο των περιεκτών μετά την πλήρωση των τελικών ή ενδιάμεσων προϊόντων που εμφανίζουν ιδιαίτερο κίνδυνο, καθώς και διαδικασίες για την αντιμετώπιση τυχόν ανοιγμάτων ή διαρροών. Οι χειρισμοί πλήρωσης και συσκευασίας πρέπει να ορίζονται από διαδικασίες ώστε να διατηρούν το προϊόν εντός καθορισμένων ορίων, πχ. χρόνος και/ή θερμοκρασίας.

62. Δραστηριότητες για το χειρισμό φιαλιδίων που περιέχουν ζωντανούς βιολογικούς παράγοντες πρέπει να πραγματοποιούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να προλαμβάνουν την επιμόλυνση άλλων προϊόντων ή τη διαφυγή άλλων ζωντανών βιολογικών παραγόντων στο περιβάλλον εργασίας ή στο εξωτερικό περιβάλλον. Η βιωσιμότητα τέτοιων οργανισμών και η βιολογική

τους κατηγοριοποίηση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως μέρος της διαχείρισης τέτοιων κινδύνων.

63. Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα στην προετοιμασία, εκτύπωση, αποθήκευση και στην επικόλληση των ετικετών , στην οποία περιλαμβάνεται κάθε ειδικό κείμενο για προϊόντα που είναι ειδικά για κάθε ασθενή ή που επισημαίνουν τη χρήση προϊόντων γενετικής μηχανικής στα περιεχόμενα της άμεσης και της εξωτερικής επισήμανσης. Στην περίπτωση των Φαρμακευτικών Προϊόντων Προηγμένων Θεραπειών (ATMPs) τα οποία χρησιμοποιούνται για αυτόλογη χρήση, ο "μοναδικός" προσδιοριστής του ασθενή καθώς και η δήλωση "για αυτόλογη χρήση" θα πρέπει να αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία ή όπου δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, στην άμεση συσκευασία.[25]

64. Η συμβατότητα των ετικετών με τις πολύ ψυχρές θερμοκρασίες αποθήκευσης, όπου χρησιμοποιούνται τέτοιες θερμοκρασίες, θα πρέπει να επαληθεύονται.

65. Όπου γίνονται διαθέσιμες μετά την απόκτηση, πληροφορίες υγείας δότη (ανθρώπινου ή ζωικού), και οι οποίες επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στις διαδικασίες ανάκλησης.

[25] Άρθρο 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1349/2007.

<u>Ποιοτικός έλεγχος</u>

66. Έλεγχοι κατά την διάρκεια της παραγωγής έχουν μεγαλύτερη σημασία για τη διασφάλιση της συνέπειας στην ποιότητα της βιολογικά δραστικής ουσίας και του φαρμακευτικού προϊόντος σε σχέση με άλλα συμβατικά προϊόντα. Οι έλεγχοι κατά την διάρκεια της παραγωγής θα πρέπει να πραγματοποιούνται στα κατάλληλα στάδια της παραγωγής προκειμένου να ελεγχθούν οι συνθήκες οι οποίες είναι σημαντικές για την ποιότητα του τελικού προϊόντος.

67. Όπου μπορούν να αποθηκευτούν ενδιάμεσα προϊόντα για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα (ημέρες, εβδομάδες ή περισσότερο), θα πρέπει να δοθεί προσοχή προκειμένου να περιλαμβάνονται παρτίδες τελικών προϊόντων οι οποίες παρασκευάσθηκαν από υλικά των οποίων τα μέγιστα διαστήματα κατά τη διάρκεια της παραγωγής διατηρούνται σε εξελισσόμενα προγράμματα σταθερότητας.

68. Συγκεκριμένες κατηγορίες κυττάρων [πχ. αυτόλογα κύτταρα τα οποία χρησιμοποιούνται σε Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών, (ATMPs)] μπορεί να είναι διαθέσιμα σε περιορισμένες ποσότητες και, όπου επιτρέπεται από την Άδεια Κυκλοφορίας, μπορεί να αναπτυχθεί και να τεκμηριωθεί διαφοροποιημένη στρατηγική δοκιμασιών και διατήρησης δειγμάτων.

69. Για Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένων Θεραπειών, (ATMPs) τα οποία βασίζονται σε κύτταρα, οι δοκιμασίες στειρότητας θα πρέπει να

πραγματοποιούνται με καλλιέργειες κυττάρων ή κυτταρικών τραπεζών ελεύθερες από αντιβιοτικά προκειμένου να παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία για την απουσία βακτηριακής και μυκητιακής επιμόλυνσης και να δύνανται να ανιχνεύσουν απαιτητικούς οργανισμούς όπου απαιτείται.

70. Για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα με περιορισμένη διάρκεια ζωής, η οποία για τους σκοπούς του συγκεκριμένου παραρτήματος, θεωρείται η περίοδος των 14 ημερών ή λιγότερο, και για τις οποίες απαιτείται πιστοποίηση παρτίδας πριν από την ολοκλήρωση όλων των ποιοτικών ελέγχων (πχ. δοκιμασιών στειρότητας) του τελικού προϊόντος πρέπει να υφίσταται μια κατάλληλη στρατηγική ελέγχου. Αυτοί οι έλεγχοι πρέπει να στηρίζονται στην αυξημένη γνώση του προϊόντος και της απόδοσης της διεργασίας και να λαμβάνει υπόψη τους ελέγχους και τα χαρακτηριστικά των αρχικών και α□ υλών. Η ακριβής και λεπτομερής περιγραφή ολόκληρης της διαδικασίας απελευθέρωσης είναι απαραίτητη, περιλαμβανομένων των υπευθυνοτήτων του διαφορετικού προσωπικού που εμπλέκεται στην αξιολόγηση της παραγωγής και των αναλυτικών δεδομένων. Πρέπει να υφίσταται συνεχής αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος διασφάλισης ποιότητας συμπεριλαμβανομένων και των δεδομένων τα οποία πρέπει να διατηρούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπεται αξιολόγηση τάσεων. Όπου δεν είναι διαθέσιμες δοκιμασίες τελικού προϊόντος λόγω της σύντομης διάρκειας ζωής, εναλλακτικές μεθοδολογίες για την ανάκτηση ισοδύναμων δεδομένων που θα επιτρέπουν την αρχική πιστοποίηση παρτίδων, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη (πχ. άμεσες μικροβιολογικές μέθοδοι). Η διαδικασία για την πιστοποίηση και απελευθέρωση παρτίδας μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δύο ή περισσότερα στάδια:

α) Αξιολόγηση από ορισμένο(α) άτομο(α) των αρχείων παραγόμενης παρτίδας, των αποτελεσμάτων της περιβαλλοντικής παρακολούθησης (όπου είναι διαθέσιμα) τα οποία θα πρέπει να καλύπτουν τις συνθήκες παραγωγής, όλες τις αποκλίσεις από τις κανονικές διαδικασίες και τα διαθέσιμα αναλυτικά αποτελέσματα για την ανασκόπηση στη προετοιμασία για την αρχική πιστοποίηση από το Ειδικευμένο Πρόσωπο.

β) Αξιολόγηση των τελικών αναλυτικών δοκιμασιών και άλλων διαθέσιμων πληροφοριών για την τελική πιστοποίηση από το Ειδικευμένο Πρόσωπο.

Θα πρέπει να υπάρχει μια διαδικασία για την περιγραφή των μέτρων που πρέπει να ληφθούν (στα οποία περιλαμβάνεται και η επαφή με τους Κλινικούς) όταν λαμβάνονται αποτελέσματα δοκιμασιών εκτός προδιαγραφών. Τέτοια περιστατικά θα πρέπει να διερευνώνται πλήρως. Επίσης, θα πρέπει να τεκμηριώνονται πλήρως οι σχετικές επιδιορθωτικές και αποτρεπτικές ενέργειες για την πρόληψη της επανάληψης.

ΜΕΡΟΣ Β. ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Β1. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ[26]

Αυτή η κατευθυντήρια οδηγία έχει εφαρμογή σε υλικά ζωικής προέλευσης στα οποία περιλαμβάνονται υλικά που προέρχονται από μονάδες όπως είναι τα σφαγεία. Δεδομένου ότι οι αλυσίδες εφοδιασμού μπορεί να είναι εκτεταμένες και πολύπλοκες, πρέπει να εφαρμόζονται έλεγχοι βασιζόμενοι στις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM), βλέπε επιπλέον τις απαιτήσεις των μονογραφιών της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, περιλαμβάνοντας επίσης την απαίτηση για ειδικές δοκιμασίες σε καθορισμένα στάδια.

Θα πρέπει να υπάρχει τεκμηρίωση για να αποδειχθεί η ιχνηλασιμότητα στην αλυσίδα εφοδιασμού καθώς και οι ξεκάθαροι ρόλοι των συμμετεχόντων σε αυτή, θα πρέπει να υπάρχει μια επαρκώς αναλυτική και ισχύουσα αποτύπωση των διεργασιών.

1. Προγράμματα παρακολούθησης θα πρέπει να τηρούνται για ζωικές νόσους οι οποίες επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία. Οι Οργανισμοί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους αναφορές από αξιόπιστες πηγές εθνικών αρχών επιτήρησης των νόσων όταν συντάσσουν την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και μείωσης αυτών. Τέτοιοι Οργανισμοί περιλαμβάνουν την Παγκόσμια Οργάνωση για τη Ζωική Υγεία (OIE, Office International des Epizooties)[28]. Αυτά θα πρέπει να συμπληρώνονται με πληροφορίες για την παρακολούθηση τη`ς υγείας και προγράμμα(τα) ελέγχου σε εθνικά και τοπικά επίπεδα, στα τελευταία να περιλαμβάνονται οι πηγές τους (πχ. φάρμες ή παρτίδα ζωοτροφής) από τα οποία προέρχονται τα χρησιμοποιούμενα ζώα καθώς και τα υφιστάμενα μέτρα ελέγχου κατά την μεταφορά προς τα σφαγεία.

2. Όπου χρησιμοποιούνται σφαγεία για την προμήθεια ζωικών ιστών, θα πρέπει να επιδεικνύουν ότι λειτουργούν με πρότυπα ισοδύναμα με αυτά που χρησιμοποιούνται στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αναφορές από Οργανισμούς όπως είναι οι Υπηρεσίες που είναι υπεύθυνες για τα Κτηνιατρικά και τα Τρόφιμα οι οποίες επαληθεύουν τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις για την ασφάλεια τροφίμων και ποιότητά τους, την κτηνιατρική και φυτική νομοθεσία υγείας στην Ευρωπαϊκή Ένωση αλλά και σε τρίτες χώρες που εξάγουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

[26] Βλ. επίσης απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας , 0333
[27] Βλ. κεφάλαιο 5, EudraLex, τόμος 4.
[28] http://www.oie.int/eng/en_index.htm
[29] http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

3. Μέτρα ελέγχου για τα αρχικά υλικά ή τις πρώτες ύλες σε εγκαταστάσεις όπως είναι τα σφαγεία θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα κατάλληλα στοιχεία ενός Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας για να διασφαλίζεται ικανοποιητικό επίπεδο εκπαίδευσης χειριστών, ιχνηλασιμότητας υλικών, ελέγχου και συνέπειας. Αυτά τα μέτρα μπορούν να προέλθουν από πηγές εκτός Ευρωπαϊκών GMP αλλά θα πρέπει να επιδεικνύουν ότι μπορούν να παρέχουν ανάλογα επίπεδα ελέγχου.

4. Θα πρέπει να υπάρχουν μέτρα ελέγχου για τα αρχικά υλικά ή τις πρώτες ύλες που θα αποτρέπουν παρεμβάσεις οι οποίες μπορούν να έχουν επιπτώσεις στην ποιότητα των υλικών ή τα οποία τουλάχιστον να παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία για τέτοιες δραστηριότητες, κατά την πρόοδό τους στην αλυσίδα παραγωγής και εφοδιασμού. Αυτά θα περιλαμβάνουν τη ροή των υλικών μεταξύ των περιοχών της αρχικής συλλογής, μερικού και τελικού(ων) καθαρισμού(ών), σημεία αποθήκευσης, κόμβοι, υπηρεσίες διεκπεραίωσης και μεσίτες. Λεπτομέρειες τέτοιων ρυθμίσεων θα πρέπει να καταγράφονται στο σύστημα ιχνηλασιμότητας και οποιαδήποτε εκτροπή να καταγράφεται, να διερευνώνται και να λαμβάνονται μέτρα.

5. Περιοδικοί έλεγχοι των προμηθευτών αρχικών υλικών ή πρώτων υλών θα πρέπει να υλοποιούνται για την επαλήθευση της συμμόρφωσης με τους ελέγχους των υλικών σε διαφορετικά στάδια της παραγωγής. Τα ζητήματα που προκύπτουν πρέπει να διερευνώνται σε βάθος ανάλογα με το βαθμό σημαντικότητας και θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη η πλήρη τεκμηρίωση. Θα πρέπει να υπάρχουν συστήματα για να διασφαλίζουν τη λήψη αποτελεσματικών διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών..

6. Κύτταρα, ιστοί και όργανα που προορίζονται για την παραγωγή ξενογενών βασιζόμενων σε κύτταρα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να προέρχονται αποκλειστικά από ζώα τα οποία έχουν μεγαλώσει στην αιχμαλωσία (σε περιφραγμένη μονάδα) ειδικά για αυτό το σκοπό και σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν κύτταρα, ιστοί και όργανα από άγρια ζώα ή από σφαγεία. Δεν μπορούν παρομοίως να χρησιμοποιηθούν ιστοί από τα αρχικά ζώα. Η κατάσταση της υγείας των ζώων θα πρέπει να παρακολουθείται και να καταγράφεται.

7. Για ξενογενή προϊόντα κυτταρικής θεραπείας θα πρέπει να ακολουθείται η κατάλληλη κατευθυντήρια οδηγία σε σχέση με την απόκτηση και τις δοκιμασίες των ζωικών κυττάρων. Αναφορά γίνεται στις Κατευθυντήριες Γραμμές του ΕΜΑ που αφορούν τα ξενογενή βασιζόμενα σε κύτταρα φαρμακευτικά προϊόντα.

Β2. ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Υλικά μπορούν να παράγονται με εκχύλιση από φυσικές πηγές ή με την εφαρμογή της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

1. Η προέλευση των υλικών θα πρέπει να περιγράφεται με επαρκή λεπτομέρεια για να διασφαλίζεται η συνοχή στην προμήθειά τους, πχ. η κοινή και επιστημονική τους ονομασία, η καταγωγή , η φύση, τα όρια της επιμόλυνσης, η μέθοδος συλλογής. Αυτά που προέρχονται από ζώα θα πρέπει να είναι από υγιείς πηγές. Θα πρέπει να υπάρχουν κατάλληλοι έλεγχοι βιοασφάλειας για αποικίες (πχ. ακάρεα, ζώα) που χρησιμοποιούνται για την εκχύλιση αλλεργιογόνων. Τα αλλεργιογόνα προϊόντα θα πρέπει να αποθηκεύονται υπό καθορισμένες συνθήκες για να ελαχιστοποιείται η αλλοίωσή τους.

2. Τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας στα οποία περιλαμβάνεται η προ-επεξεργασία, εκχύλιση, διήθηση, αραίωση, συγκέντρωση ή στάδια εξάχνωσης θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς και να έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους.

3. Οι διαδικασίες τροποποίησης για την παραγωγή τροποποιημένων εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων (πχ. αλλεργιοειδή, συζεύγματα) θα πρέπει να περιγράφονται. Ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγικής διαδικασίας θα πρέπει να προσδιορίζονται και να ελέγχονται.

4. Μείγματα εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων θα πρέπει να προετοιμάζονται από μεμονωμένα εκχυλίσματα τα οποία προέρχονται από μια μόνο πηγή υλικών. Κάθε μεμονωμένο εκχύλισμα θα πρέπει να θεωρείται ως μια δραστική ουσία.

[30] EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009.

B3. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΖΩΙΚΩΝ ΑΝΟΣΟΟΡΩΝ

1. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στον έλεγχο των αντιγόνων βιολογικής προέλευσης για να διασφαλιστεί η ποιότητά τους, η σταθερότητά τους και η απουσία λοιμωξιογόνων παραγόντων. Η προετοιμασία των υλικών που χρησιμοποιούνται για την ανοσοποίηση των ζώων (πχ. αντιγόνα, φορείς απτενίων, ανοσοενισχυτικά, παράγοντες σταθερότητας), η αποθήκευση αυτών των υλικών αμέσως πριν από την ανοσοποίηση θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις τεκμηριωμένες διαδικασίες.

2. Η ανοσοποίηση, η δοκιμασία στο αίμα, και τα προγράμματα λήψης αίματος θα πρέπει να είναι σύμφωνα με τις εγκεκριμένες διαδικασίες της Άδειας Κλινικής Δοκιμής ή της Άδειας Κυκλοφορίας.

3. Οι συνθήκες παραγωγής για την προετοιμασία υποθραυσμάτων αντισωμάτων (πχ. Fab ήF(ab')2) και οποιεσδήποτε περαιτέρω τροποποιήσεις πρέπει να είναι σύμφωνες με επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους και εγκεκριμένες διαδικασίες. Όπου τέτοια ένζυμα αποτελούνται από διάφορα συστατικά, θα πρέπει να διασφαλίζεται η σταθερότητα.

Β4. ΕΜΒΟΛΙΑ

1. Όπου χρησιμοποιούνται αυγά, η κατάσταση της υγείας όλων των πουλερικών που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των αυγών (τόσο αν προσδιορίζονται ως ελεύθερα από παθογόνα ή ως υγιή πουλερικά) θα πρέπει να διασφαλίζεται.

2. Η ακεραιότητα των περιεκτών που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση των ενδιάμεσων προϊόντων καθώς και οι χρόνοι αποθήκευσης θα πρέπει να έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους.

3. Περιέκτες οι οποίοι περιέχουν απενεργοποιημένα προϊόντα δεν θα πρέπει να ανοίγονται ή να πραγματοποιείται δειγματοληψία σε περιοχές που βρίσκονται ζωντανοί βιολογικοί παράγοντες.

4. Η αλληλουχία προσθήκης των δραστικών συστατικών, των ανοσοενισχυτικών και των εκδόχων κατά την μορφοποίηση ενδιάμεσου ή τελικού προϊόντος πρέπει να συμμορφώνεται με τις προδιαγραφές.

5. Όταν χρησιμοποιούνται οργανισμοί με υψηλότερα επίπεδα βιολογικής ασφάλειας (πχ. στελέχη πανδημικών εμβολίων) στην παραγωγή ή στις δοκιμασίες πρέπει να υπάρχουν οι κατάλληλες ρυθμίσεις για την απομόνωσή τους. Η έγκριση αυτών των ρυθμίσεων θα πρέπει να λαμβάνεται από την αντίστοιχη Εθνική Αρχή(ές) και η εγκεκριμένη τεκμηρίωση θα πρέπει να είναι διαθέσιμη για επαλήθευση.

Β5. ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΑΠΡΟΙΟΝΤΑ

1. Οι συνθήκες παραγωγής κατά την καλλιέργεια των κυττάρων, την έκφραση των πρωτεϊνών καθώς και την απομόνωσή τους πρέπει να παραμένουν εντός των επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία τους παραμέτρων για να διασφαλίζεται η σταθερότητα του προϊόντος εντός του προσδιορισμένου εύρους των προσμείξεων οι οποίες βρίσκονται εντός της ικανότητας της διαδικασίας να τις μειώσει σε αποδεκτά επίπεδα. Ο τύπος των κυττάρων που χρησιμοποιείται στην παραγωγή πιθανόν να απαιτεί την λήψη αυξημένων μέτρων για να διασφαλιστεί η απουσία ιών. Για παραγωγή στην οποία εμπλέκεται πολλαπλή λήψη προϊόντος, η περίοδος της συνεχούς καλλιέργειας θα πρέπει να είναι εντός καθορισμένων ορίων.

2. Οι διαδικασίες καθαρισμού προκειμένου να απομακρυνθούν μη επιθυμητές κυτταρικές πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα, υδατάνθρακες, ιοί και άλλες προσμείξεις θα πρέπει να γίνεται εντός προσδιορισμένων και επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία τους ορίων.

Β6. ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

1. Μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να παράγονται από ποντικίσια υβριδώματα, ανθρώπινα υβριδώματα ή με τεχνολογία ανασυνδυασμένου

DNA. Θα πρέπει να υπάρχουν κατάλληλα μέτρα ελέγχου για κύτταρα διαφορετικής προέλευσης (στα οποία περιλαμβάνονται και τα κύτταρα τροφοδότες, εάν χρησιμοποιούνται) καθώς και για υλικά που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία των υβριδωμάτων/κυτταρικών σειρών προκειμένου να διασφαλίζεται η ασφάλεια και η ποιότητα του προϊόντος. Θα πρέπει να επαληθεύεται ότι αυτά είναι εντός των εγκεκριμένων ορίων. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην απουσία ιών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεδομένα που προέρχονται από προϊόντα τα οποία παράγονται με την ίδια παραγωγική τεχνολογική πλατφόρμα μπορεί να είναι αποδεκτά για να αποδείξουν την καταλληλότητα.

2. Τα κριτήρια που παρακολουθούνται στο τέλος ενός παραγωγικού κύκλου και στην πρόωρη λήξη παραγωγικών κύκλων θα πρέπει να επαληθεύονται ότι είναι εντός των εγκεκριμένων ορίων.

3. Οι συνθήκες παραγωγής για την προετοιμασία των υποθραυσμάτων των αντισωμάτων (πχ. Fab, F(ab')2, scFv) και οποιοσδήποτε περαιτέρω τροποποιήσεις (πχ. ραδιενεργή σήμανση, σύζευξη, χημική διασύνδεση) θα πρέπει να είναι σύμφωνες με τις επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους παραμέτρους.

B7.ΔΙΑΓΟΝΙΔΙΑΚΑΖΩΙΚΑΠΡΟΙΟΝΤΑ

Η συνοχή της πρώτης ύλης προερχόμενης από διαγονιδιακή πηγή είναι πιθανό να είναι πιο προβληματική σε σχέση με μη-διαγονιδιακές βιοτεχνολογικές πηγές. Κατά συνέπεια υπάρχει αυξημένη απαίτηση να αποδεικνύεται η συνοχή του προϊόντος από παρτίδα σε παρτίδα από όλες τις απόψεις.

1. Ένα εύρος από είδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία μπορούν να εκφραστούν σε σωματικά υγρά (πχ. γάλα) για συλλογή και καθαρισμό. Τα ζώα θα πρέπει να ταυτοποιούνται σαφώς και με μοναδικό τρόπο και θα πρέπει να υπάρχουν εναλλακτικές ρυθμίσεις για την περίπτωση που χαθεί ο αρχικός δείκτης.

2. Οι ρυθμίσεις για τη φιλοξενία και τη φροντίδα των ζώων θα πρέπει να προσδιορίζονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η έκθεση τους σε παθογόνους παράγοντες καθώς και ζωονόσους. Θα πρέπει να υπάρχουν κατάλληλα μέτρα για την προστασία του εξωτερικού περιβάλλοντος. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει ένα πρόγραμμα παρακολούθησης της υγείας τους και όλα τα αποτελέσματα να καταγράφονται, κάθε περιστατικό θα πρέπει να διερευνάται και να προσδιορίζεται η επίπτωσή του στη συνέχεια χρήσης του ζώου αλλά και σε προγενέστερες παρτίδες του προϊόντος. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να διασφαλίζεται ότι οποιαδήποτε θεραπευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ζώων δεν επιμολύνουν το προϊόν.

3. Η γενεαλογία των αρχικών ζώων έως και τα ζώα της παραγωγής πρέπει να τεκμηριώνεται. Δεδομένου ότι μια διαγονιδιακή σειρά προκύπτει από ένα μοναδικό γενετικό αρχικό ζώο, υλικά από διαφορετικές διαγονιδιακές σειρές δεν θα πρέπει να αναμιγνύονται.

4. Οι συνθήκες υπό τις οποίες συλλέγεται το προϊόν θα πρέπει να είναι σύμφωνα με τις συνθήκες της Άδειας Κυκλοφορίας ή της Άδειας Κλινικής Δοκιμής. Οι συνθήκες και το πρόγραμμα της συλλογής υπό τις οποίες τα ζώα μπορεί να απομακρύνονται από την παραγωγή θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες διαδικασίες και τα αποδεκτά όρια.

B8. ΔΙΑΓΟΝΙΔΙΑΚΑΦΥΤΙΚΑΠΡΟΙΟΝΤΑ

Η συνοχή της πρώτης ύλης προερχόμενης από διαγονιδιακή πηγή είναι πιθανό να είναι πιο προβληματική σε σχέση με μη-διαγονιδιακές βιοτεχνολογικές πηγές. Κατά συνέπεια υπάρχει αυξημένη απαίτηση να αποδεικνύεται η σταθερότητα του προϊόντος από παρτίδα σε παρτίδα από όλες τις απόψεις.

1. Επιπλέον μέτρα ευρύτερα και υπεράνω από αυτά που περιγράφονται στο Μέρος Α, μπορεί να απαιτούνται για την αποτροπή της επιμόλυνσης των αρχικών τραπεζών καθώς και των τραπεζών εργασίας από εξωτερικά φυτικά υλικά και σχετικούς λοιμωξιογόνους παράγοντες. Η σταθερότητα του γονιδίου εντός προσδιορισμένων αριθμών γενεών θα πρέπει να παρακολουθείται.

2. Τα φυτά θα πρέπει να ταυτοποιούνται σαφώς και με μοναδικό τρόπο, η παρουσία σημαντικών χαρακτηριστικών των φυτικών οργανισμών, στα οποία περιλαμβάνεται η κατάσταση της υγείας τους, σε όλο το εύρος της καλλιέργειας θα πρέπει να επαληθεύεται σε προσδιορισμένα χρονικά διαστήματα κατά την περίοδο καλλιέργειας για να διασφαλιστεί η συνοχή της παραγωγής μεταξύ καλλιεργειών.

3. Μέτρα ασφαλείας για την περιφρούρηση των καλλιεργειών θα πρέπει να προσδιορίζονται, όπου είναι δυνατό, ώστε να ελαχιστοποιείται η έκθεση σε επιμόλυνση από μικροβιολογικούς παράγοντες και η διασταυρούμενη επιμόλυνση από μη σχετιζόμενους φυτικούς οργανισμούς. Θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποτροπή υλικών όπως είναι τα εντομοκτόνα και τα λιπάσματα να επιμολύνουν το προϊόν. Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλο πρόγραμμα παρακολούθησης και όλα τα αποτελέσματα να καταγράφονται, κάθε περιστατικό θα πρέπει να διερευνάται και να προσδιορίζεται η επίπτωσή του στη συνέχεια της καλλιέργειας στο πρόγραμμα παραγωγής.

4. Θα πρέπει να προσδιορίζονται οι συνθήκες υπό τις οποίες τα φυτά μπορεί να απομακρύνονται από την παραγωγή. Θα πρέπει να καθορίζονται αποδεκτά όρια για υλικά (πχ. Πρωτεΐνες ξενιστές) οι οποίες μπορεί να παρεμποδίσουν τη διαδικασία καθαρισμού. Θα πρέπει να επαληθεύεται ότι τα αποτελέσματα βρίσκονται εντός εγκεκριμένων ορίων.

5. Περιβαλλοντικές συνθήκες (θερμοκρασία, βροχόπτωση), οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και την απόδοση της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης από τη φύτευση έως την καλλιέργεια, τη συγκομιδή και την ενδιάμεση αποθήκευση των προϊόντων της συγκομιδής θα πρέπει να τεκμηριώνονται. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν δημιουργούνται αυτά τα κριτήρια οι αρχές των κάτωθι κειμένων: '*Κατευθυντήριες Γραμμές των Ορθών Γεωργικών Πρακτικών καθώς και Πρακτικές Συλλογής των Αρχικών Υλικών Βοτανικής Προέλευσης της Επιτροπής Φυτικών Φαρμακευτικών Προϊόντων*'.

[31] EMEA/HMPC/246816/2005

Β9. ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το λήμμα 2.1 του Μέρους IV του Παραρτήματος της Οδηγίας 2001/83/EC περιέχει τον ορισμό των Φαρμακευτικών Προϊόντων Γονιδιακής Θεραπείας (ΓΘ).

Υπάρχουν διάφοροι τύποι Φαρμακευτικών Προϊόντων Γονιδιακής Θεραπείας (ΓΘ) (Προϊόντα ΓΘ τα οποία περιέχουν ανασυνδυασμένες(η) αλληλουχίες(α) νουκλεϊκών οξέων ή γενετικά τροποποιημένους(ου) οργανισμούς (ού) ή ιούς και φαρμακευτικά προϊόντα Γονιδιακής Θεραπείας (ΓΘ) τα οποία περιέχουν γενετικά τροποποιημένα κύτταρα) και όλα είναι μέσα στο πεδίο εφαρμογής της Οδηγίας σε αυτό το Τμήμα. Για βασιζόμενα σε κύτταρα Φαρμακευτικά Προϊόντα Γονιδιακής Θεραπείας (ΓΘ), έχουν εφαρμογή ορισμένα σημεία του Τμήματος Β10 του Μέρους Β.

1. Εφόσον τα κύτταρα που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή προϊόντων γονιδιακής θεραπείας προέρχονται είτε από ανθρώπους (αυτόλογα ή αλλογενή) ή ζώα (ξενογενή), υπάρχει ένα δυνητικό ρίσκο για επιμόλυνση από λοιμωξιογόνους παράγοντες. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στο διαχωρισμό των αυτόλογων υλικών προερχόμενων από επιμολυσμένους δότες. Η ευρωστία των μέτρων ελέγχου και δοκιμασιών για τέτοιες πρώτες ύλες, κρυοπροστατευτικά, θρεπτικά μέσα, κύτταρα και φορείς θα πρέπει να βασίζεται στις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM) και να είναι σε συμφωνία με την Άδεια Κλινικής Δοκιμής ή την Άδεια Κυκλοφορίας. Καθιερωμένες κυτταρικές σειρές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ιολογικών φορέων καθώς και ο έλεγχος και οι δοκιμασίες θα πρέπει παρομοίως να βασίζονται στις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM). Παρτίδες καλλιέργειας ιών καθώς και συστήματα κυτταρικών τραπεζών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όπου απαιτείται.

2. Παράγοντες όπως η φύση του γενετικού υλικού, ο τύπος (ιολογικός ή μη) του φορέα και ο τύπος των κυττάρων έχουν σχέση με το εύρος των δυνητικών προσμείξεων, λοιμωξιογόνων παραγόντων και διασταυρούμενων επιμολύνσεων που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως μέρος της ανάπτυξης μιας συνολικής στρατηγικής για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Αυτή η στρατηγική θα πρέπει να αποτελεί τη βάση για το σχεδιασμό των διαδικασιών, των εγκαταστάσεων παραγωγής και αποθήκευσης, του εξοπλισμούρ, του καθαρισμού και των διαδικασιών απολύμανσης, συσκευασίας, επισήμανσης και διανομής.

3. Από την παραγωγή και έλεγχο των Φαρμακευτικών Προϊόντων Γονιδιακής Θεραπείας (ΓΘ) προκύπτουν συγκεκριμένα ζητήματα σε σχέση με την ασφάλεια και την ποιότητα του τελικού προϊόντος καθώς και θέματα ασφαλείας για τους λήπτες και το προσωπικό. Θα πρέπει να εφαρμόζεται μια προσέγγιση βασιζόμενη στον κίνδυνο για την ασφάλεια των χειριστών, του περιβάλλοντος και την ασφάλεια του ασθενή και η εφαρμογή των ελέγχων να βασίζεται στις βιολογικές κλάσεις κινδύνου. Θα πρέπει να εφαρμόζονται τα νομοθετημένα τοπικά, κι αν έχουν εφαρμογή, διεθνή μέτρα ασφαλείας.

4. Προσωπικό (στο οποίο περιλαμβάνεται και ο Ποιοτικός Έλεγχος και το προσωπικό συντήρησης) καθώς και η ροή των υλικών, συμπεριλαμβανομένων κι αυτών που είναι προς αποθήκευση και έλεγχο (πχ. αρχικά υλικά, ενδιάμεσα και τελικά δείγματα και δείγματα ελέγχου περιβάλλοντος), θα πρέπει να ελέγχονται σύμφωνα με τις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM), κι όπου είναι εφικτό να υπάρχουν μονοσήμαντες ροές. Αυτές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη και την κινητικότητα μεταξύ περιοχών οι οποίες περιέχουν διαφορετικούς γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς και περιοχές που περιέχουν μη-γενετικά-τροποποιημένους οργανισμούς.

5. Στο σχεδιασμό των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οποιεσδήποτε ειδικές μεθοδολογίες καθαρισμού και απολύμανσης απαιτούνται για το εύρος των οργανισμών που χρησιμοποιούνται. Όπου είναι δυνατόν, τα προγράμματα παρακολούθησης του περιβάλλοντος θα πρέπει να συμπληρώνονται με την ενσωμάτωση μεθοδολογιών για την ανίχνευση της παρουσίας συγκεκριμένων οργανισμών οι οποίοι καλλιεργούνται.

6. Όπου χρησιμοποιούνται περιοριζόμενοι στην αντιγραφή φορείς, θα πρέπει να υπάρχουν μέτρα για την αποτροπή της εισαγωγής ιών αγρίου τύπου, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ικανών για αντιγραφή ανασυνδυασμένων φορέων.

7. Θα πρέπει να υπάρχει ένα σχέδιο έκτακτης ανάγκης για την αντιμετώπιση της κατά λάθος απελευθέρωσης βιώσιμων οργανισμών. Αυτό το σχέδιο θα πρέπει να αντιμετωπίζει μεθοδολογίες και διαδικασίες για τον περιορισμό, την προστασία των χειριστών, τον καθαρισμό, την απολύμανση και την ασφαλή επιστροφή στη χρήση. Θα πρέπει να γίνεται επίσης μια αξιολόγηση των επιπτώσεων στα άμεσα προϊόντα και σε οποιαδήποτε άλλα στην πληγείσα περιοχή.

8. Οι εγκαταστάσεις παραγωγής των ιολογικών φορέων θα πρέπει να είναι απομονωμένες από άλλες περιοχές με συγκεκριμένα μέτρα. Οι ρυθμίσεις για το διαχωρισμό θα πρέπει να αποδείξουν ότι είναι αποτελεσματικές. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κλειστά συστήματα όπου είναι εφικτό, η συλλογή δειγμάτων, οι προσθήκες και οι μεταφορές θα πρέπει να αποτρέπουν την απελευθέρωση ιολογικού υλικού.

9. Η ταυτόχρονη παραγωγή διαφορετικών ιολογικών φορέων γονιδιακής θεραπείας στην ίδια περιοχή δεν είναι αποδεκτή. Η ταυτόχρονη παραγωγή μη-ιολογικών φορέων στην ίδια περιοχή θα πρέπει να ελέγχεται στη βάση των αρχών της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM). Διαδικασίες μεταβολών μεταξύ παραγωγών με χρονικό διαχωρισμό θα πρέπει να αποδεικνύεται ότι είναι αποτελεσματικές.

10. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμη με επαρκείς λεπτομέρειες η περιγραφή της παραγωγής των φορέων καθώς και των γενετικά τροποποιημένων κυττάρων προκειμένου να διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα των προϊόντων από τα αρχικά υλικά (πλασμίδια, γονίδια ενδιαφέροντος και ρυθμιστικές αλληλουχίες, κυτταρικές τράπεζες και ιολογικό ή μη ιολογικό απόθεμα φορέων) έως το τελικό προϊόν.

11. Η αποστολή των προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από Γενετικά Τροποποιημένους Οργανισμούς (GMO) θα πρέπει να συμμορφώνονται με την αντίστοιχη νομοθεσία

12. Οι κάτωθι εκτιμήσεις εφαρμόζονται στην ex-vivo γονιδιακή μεταφορά σε κύτταρα αποδέκτες:
   (α) Αυτές θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε εγκαταστάσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για τέτοιες δραστηριότητες όπου υφίστανται οι κατάλληλες ρυθμίσεις για τον περιορισμό τους.
   (β) Απαιτούνται μέτρα (στα οποία περιλαμβάνονται οι εκτιμήσεις οι οποίες καταγράφονται στην παράγραφο 10 του Μέρους Α) για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας για διασταυρούμενη επιμόλυνση και ανάμειξη μεταξύ κυττάρων από διαφορετικούς ασθενείς, και στα οποία περιλαμβάνονται η χρήση επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία τους διαδικασιών καθαρισμού.
   Η ταυτόχρονη χρήση διαφορετικών ιολογικών φορέων θα πρέπει να υπόκειται σε ελέγχους βασιζόμενων στις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM). Ορισμένοι ιολογικοί φορείς (πχ. Ρετρο- ή Λέντι-ιοι) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγική διαδικασία των γενετικά τροποποιημένων κυττάρων έως ότου αποδειχτεί ότι στερούνται των ικανών για αντιγραφή μολυσματικών φορέων.
   (γ) Πρέπει να διατηρούνται οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας. Θα πρέπει να υπάρχει διακριτός προσδιορισμός της παρτίδας, από την κυτταρική πηγή έως τον(ους) περιέκτη(ες) του τελικού προϊόντος.
   (δ) Θα πρέπει να υπάρχει πλήρης τεκμηρίωση και έλεγχος των φυσικο-χημικών χαρακτηριστικών των προϊόντων που εκμεταλλεύονται μη-βιολογικά μέσα για τη μεταφορά γονιδίων.

B10. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΕΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΙΣΤΙΚΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ

Το λήμμα 2.2 του Μέρους IV του Παραρτήματος I της Οδηγίας 2001/83/EC περιέχει τον ορισμό των Φαρμακευτικών Προϊόντων Σωματικής Κυτταρικής Θεραπείας (SCT) ενώ ο ορισμός των Φαρμακευτικών Προϊόντων Ιστικής Μηχανικής δίνεται στο Άρθρο 2(1)(b) του Κανονισμού (EC)1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και της Επιτροπής της 13ης Νοεμβρίου 2007 για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Προηγμένης Θεραπείας καθώς και η αναθεώρηση της Οδηγίας 2001/83/EC και του Κανονισμού (EC) No 726/2004.32 Για γενετικά τροποποιημένα βασιζόμενα σε κύτταρα προϊόντα που δεν κατατάσσονται στα προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, μπορεί να έχουν εφαρμογή ορισμένες πτυχές των οδηγιών του τμήματος B9.

1. Όπου είναι διαθέσιμες, εγκεκριμένες πηγές (πχ. εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή ιατροτεχνολογικά προϊόντα με σήμανση CE) επιπλέον συστατικών (όπως είναι τα κυτταρικά προϊόντα, βιο-μόρια, βιο-υλικά, ικριώματα, μήτρες) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην παραγωγή αυτών των προϊόντων.

2. Όπου συσκευές, στις οποίες περικλείονται και συσκευές κατά παραγγελία, ενσωματώνονται ως μέρος αυτών των προϊόντων:

   (α) Θα πρέπει να υπάρχει γραπτή συμφωνία μεταξύ του παραγωγού του φαρμακευτικού προϊόντος και του παραγωγού της ιατροτεχνολογικής συσκευής, η οποία θα παρέχει επαρκείς πληροφορίες για την ιατροτεχνολογική συσκευή για να αποτραπούν αλλαγές στα χαρακτηριστικά τους κατά την παραγωγή των ATMP. Θα πρέπει να περιλαμβάνεται και η απαίτηση για των έλεγχο αλλαγών οι οποίες προτείνονται για την ιατροτεχνολογική συσκευή.

   (β) Η τεχνική συμφωνία θα πρέπει να απαιτεί και την ανταλλαγή πληροφοριών στην περίπτωση αποκλίσεων κατά την παραγωγή της ιατροτεχνολογικής συσκευής.

3. Εφόσον σωματικά κύτταρα προέρχονται είτε από ανθρώπους (αυτόλογα ή αλλογενή) ή ζώα (ξενογενή), υπάρχει ένα δυνητικό ρίσκο για επιμόλυνση από λοιμωξιογόνους παράγοντες.

   Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στο διαχωρισμό των αυτόλογων υλικών προερχόμενων από επιμολυσμένους δότες. Η ευρωστία των μέτρων ελέγχου και δοκιμασιών που εφαρμόζονται για τέτοια αρχικά υλικά θα πρέπει να διασφαλίζεται.

4. Τα παραγωγικά στάδια θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε άσηπτες συνθήκες στις περιπτώσεις που δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί αποστείρωση του τελικού προϊόντος χρησιμοποιώντας καθιερωμένες μεθόδους όπως το φιλτράρισμα.

5. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στις εξειδικευμένες απαιτήσεις σε οποιαδήποτε στάδια της κρυοσυντήρησης πχ. ρυθμός θερμοκρασιακής μεταβολής κατά την ψύξη ή την απόψυξη. Ο τύπος του θαλάμου αποθήκευσης, τοποθέτησης και οι διαδικασίες ανάκτησης θα πρέπει να ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης, να διατηρούν την ποιότητα των προϊόντων και να διευκολύνουν την ακριβή ανάκτηση. Θα πρέπει να υπάρχουν τεκμηριωμένες διαδικασίες για τον ασφαλή χειρισμό και την αποθήκευση προϊόντων τα οποία έχουν θετικούς ορολογικούς δείκτες.

6. Έλεγχοι στειρότητας θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κυτταροκαλλιέργειες ή κυτταρικές τράπεζες ελεύθερες αντιβιοτικών για να παρέχουν αποδείξεις της απουσίας βακτηριακής ή μυκητολογικής επιμόλυνσης και να μπορούν αν ανιχνεύσουν εκλεκτικούς οργανισμούς.

7. Όπου είναι σχετικό, θα πρέπει να υπάρχει ένα πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας μαζί με δείγματα αναφοράς και διατήρησης σε επαρκή ποσότητα που να επιτρέπει την περαιτέρω εξέτασή τους.

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΤΟ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Λήμματα περιλαμβάνονται μόνο για ορολογία που χρησιμοποιείται στο Παράρτημα 2 και απαιτείται περαιτέρω επεξήγηση. Ορισμοί οι οποίοι υπάρχουν ήδη στη νομοθεσία ή σε άλλες πηγές διασταυρώνονται.
Επιπλέον αυτού του γλωσσάριου, έχει εφαρμογή και το GMP-γλωσσάριο του EudraLex, Τόμος4[33], εκτός κι αν αναφέρεται με διαφορετικό τρόπο.

Αλλεργιοειδή. Αλλεργιογόνα τα οποία τροποποιούνται χημικά για να μειωθεί η αντιδραστικότητα των IgE.

Ανοσοενισχυτικό. Χημική ή βιολογική ουσία η οποία ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι αντιγόνου.

Αναδρομικός έλεγχος (Look-back):Τεκμηριωμένη διαδικασία για τον εντοπισμό βιολογικών φαρμακευτικών ουσιών ή προϊόντων που πιθανόν να επηρεαστούν αρνητικά από τη χρήση ή ενσωμάτωση ζωικών ή ανθρώπινων υλικών όταν οποιοδήποτε από αυτά τα υλικά αποτύχει στους ελέγχους απελευθέρωσης λόγω της παρουσίας μολυσματικών παραγόντων ή όταν οι προς διερεύνηση συνθήκες οφείλονται σε ανθρώπινη ή ζωική προέλευση.

Αντιγόνα. Ουσίες (πχ. τοξίνες, ξένες πρωτεΐνες, βακτήρια, κύτταρα ιστών) ικανές να επάγουν ειδικές ανοσολογικές αντιδράσεις.

Αντισώματα. Πρωτεΐνες που παράγονται από Β-λεμφοκύτταρα που επάγονται σε συγκεκριμένα αντιγόνα. Αντισώματα μπορούν να διακριθούν σε δύο (2) κύριες κατηγορίες βασιζόμενες σε σημαντικές διαφορές στην μέθοδο παραγωγής:

> **Μονοκλωνικά αντισώματα**(MAb) – παραγωγή ομοιογενούς πληθυσμού αντισωμάτων από ένα μοναδικό κλώνο λεμφοκυττάρων ή με ανασυνδυασμένη τεχνολογία που δεσμεύονται σε έναν επίτοπο.
>
> **Πολυκλωνικά αντισώματα** – προέρχονται από ένα φάσμα κλώνων λεμφοκυττάρων, που παράγονται σε ανθρώπους και ζώα σε αντίδραση στους επιτόπους των περισσοτέρων μορίων ‘*μη-εαυτού*’.

Απτένιο. Μόριο χαμηλού μοριακού βάρους το οποίο δεν είναι αντιγονικό εκτός και αν συζευχτεί σε ένα μόριο ‘*φορέα*’.

Αρχικά υλικά. Βλέπε την 1^{η} και 2^{η} παράγραφο του σημείου 3.2.1.1.b του Μέρους I του Παραρτήματος I της Οδηγίας 2001/83/EC.

Βιοεπιβάρυνση. Το επίπεδο και ο τύπος (αντικειμενικός ή μη) των παρόντων μικροοργανισμών σε α΄ ύλες, θρεπτικά μέσα, βιολογικές ουσίες, ενδιάμεσα ή προϊόντα. Θεωρείται επιμόλυνση όταν τα επίπεδα και/ή του τύπου υπερβαίνει τις προδιαγραφές.

[33]http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf.

Βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Βλέπε 3η παράγραφο του σημείου 3.2.1.1.b. του Μέρους Ιτου Παραρτήματος Ι της Οδηγίας 2001/83/EC.

Γενετικά Τροποποιημένοι Οργανισμοί (GMO). Βλέπε Άρθρο 2(2) της Οδηγίας 2001/18/EC.

Γονιδιακή Μεταφορά. Μια διαδικασία για τη μεταφορά γονιδίου σε κύτταρα, στα οποία περιλαμβάνεται, ένα σύστημα έκφρασης στο οποίο περιλαμβάνεται ένα σύστημα μεταφοράς γνωστό και ως φορέας, ο οποίος μπορεί να είναι ιολογικός, αλλά και μη ιολογικής προέλευσης. Μετά τη γονιδιακή μεταφορά, γενετικά τροποποιημένα κύτταρα αναφέρονται ως *μετασχηματισμένα κύτταρα*.

Γονίδιο. Μια αλληλουχία DNA η οποία κωδικοποιεί μια ή περισσότερες πρωτεΐνες.

Διαγονιδιακά: Ένας οργανισμός που περιέχει ξένο γονίδιο στη φυσιολογική του γενετική σύσταση για την έκφραση βιολογικών φαρμακευτικών υλικών.

Δραστική ουσία. Βλέπε Άρθρο 1(3a) της Οδηγίας 2001/83/EC.

Εγκατάσταση παραγωγής πολλών προϊόντων. Μια εγκατάσταση που παράγει, είτε ταυτόχρονα είτε με χρονικό διαχωρισμό, ένα εύρος βιολογικών φαρμακευτικών ουσιών και προϊόντων και στην οποία εξοπλισμός μπορεί να είναι ή να μην είναι αποκλειστικά για χρήση σε συγκεκριμένες ουσίες ή προϊόντα.

Επίπεδα βιοασφάλειας (BSL). Οι συνθήκες περιορισμού απαιτούν τον ασφαλή χειρισμό οργανισμών διαφορετικής επικινδυνότητας οι οποίοι κυμαίνονται από κατηγορίαBSL1 (χαμηλότερου κινδύνου, μη πιθανή η πρόκληση ανθρώπινης νόσου) σε BSL4 (υψηλότερου κινδύνου, πρόκληση σοβαρής ασθένειας, πιθανό να διαδοθεί και χωρίς να υπάρχει διαθέσιμη αποτελεσματική προφύλαξη ή αντιμετώπιση).

Έκδοχα. Βλέπε Άρθρο 1(3b) της Οδηγίας 2001/83/EC.

Ενδιάμεσα προϊόντα – βλέπε ορισμοί στο GMP γλωσσάριο καθώς και στο Μέρος II.

Ex-vivo. Όταν διενεργούνται διαδικασίες σε ιστούς ή κύτταρα εκτός βιώσιμων οργανισμών τα οποία επιστρέφονται στο βιώσιμο οργανισμό.

Ζωονόσοι: Ασθένειες των ζώων που μπορούν να μεταδοθούν στους ανθρώπους.

Ικρίωμα – ένας φορέας στήριξης, όχημα μεταφοράς ή μήτρα που μπορεί να παρέχει τη δομή ή να διευκολύνει τη μετανάστευση, δέσμευση ή μεταφορά κυττάρων και/ή βιοδραστικών μορίων.

Ιολογικός φορέας: Ένας φορέας ο οποίος προέρχεται από έναν ιό και τροποποιείται με τεχνικές μοριακής βιολογίας με τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρεί κάποια, όχι όμως όλα, τα αρχικά γονίδια του ιού. Εάν τα γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για την ικανότητα του πολλαπλασιασμού του ιού αφαιρεθούν, ο φορέας γίνεται ανίκανος για αντιγραφή.

In-vivo. Διαδικασίες που πραγματοποιούνται σε ζωντανούς οργανισμούς.

Καθορισμένα ως ελεύθερα παθογόνων (SPF) – Υλικά ζώων (πχ. όρνιθες, έμβρυα ή κυτταρικές σειρές) που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ή τον ποιοτικό έλεγχο βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων που προέρχονται από ομάδες (πχ. κοπάδια) ζώων ελεύθερων από συγκεκριμένα παθογόνα. Τέτοια κοπάδια ορίζονται τα ζώα που μοιράζονται ένα κοινό περιβάλλον και έχουν αποκλειστικούς επιστάτες οι οποίοι δεν έχουν καμία επαφή με μη-SPF ομάδες.

Κλειστό σύστημα. Όταν μια φαρμακευτική ουσία ή προϊόν δεν εκτίθεται στο άμεσο περιβάλλον κατά την παραγωγική διαδικασία.

Κύρια ιολογική σπορά (MVS) – όπως παρακάτω, αλλά σε σχέση με τους ιούς.

Κύρια διαγονιδιακή τράπεζα – όπως παρακάτω αλλά για διαγονιδιακά φυτά ή ζώα.

Κύρια κυτταρική τράπεζα (MCB) – Ένα κλάσμα από μοναδική δεξαμενή κυττάρων το οποίο γενικά προετοιμάζεται από επιλεγμένους κυτταρικούς κλώνους υπό καθορισμένες συνθήκες. Η κύρια κυτταρική τράπεζα (MCB) χρησιμοποιείται για να δημιουργηθούν όλες οι κυτταρικές τράπεζες εργασίας.

Κύτταρα τροφοδότες. Κύτταρα τα οποία χρησιμοποιούνται σε συγκαλλιέργεια για τη διατήρηση πολυδύναμων βλαστοκυττάρων. Για την καλλιέργεια ανθρώπινων εμβρυονικών βλαστοκυττάρων, τυπικά στρώματα κυττάρων τροφοδοτών στα οποία περιλαμβάνονται εμβρυονικοί ινοβλάστες προέλευσης ποντικών (MEFs) ή ανθρώπινοι εμβρυονικοί ινοβλάστες οι οποίοι έχουν υποστεί επεξεργασία προκειμένου να αποφευχθεί ο πολλαπλασιασμός τους.

Κυτταρική τράπεζα – μια συλλογή από κατάλληλους περιέκτες, των οποίων τα περιεχόμενα είναι ομοιόμορφης σύστασης, και αποθηκευμένα σε καθορισμένες συνθήκες. Κάθε περιέκτης αντιπροσωπεύει ένα κλάσμα από μια δεξαμενή κυττάρων.

Κυτταρική Τράπεζα Εργασίας (WCB) – μια ομοιογενής δεξαμενή μικροοργανισμών ή κυττάρων, τα οποία κατανέμονται ομοιόμορφα σε έναν αριθμό περιεκτών και τα οποία προέρχονται από την Κύρια Κυτταρική Τράπεζα (MCB) και τα οποία αποθηκεύονται με τέτοιο τρόπο προκειμένου να εξασφαλιστεί η σταθερότητα και η χρήση τους στην παραγωγή. **Ιολογική σπορά εργασίας (WVS)** – όπως παραπάνω, αλλά σε σχέση με τους ιούς, **διαγονιδιακή τράπεζα εργασίας** – όπως παραπάνω αλλά για διαγονιδιακά φυτά ή ζώα.

Κυτταρικό απόθεμα – κύρια κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται σε ένα συγκεκριμένο αριθμό κυττάρων τα οποία χρησιμοποιούνται ως αρχικό υλικό για την παραγωγή ενός περιορισμένου αριθμού παρτίδων βασιζόμενων σε κύτταρα φαρμακευτικών προϊόντων.

Μονοσηψία (αμιγής). Ένας οργανισμός σε καλλιέργεια ο οποίος δεν επιμολύνεται από κανέναν άλλο οργανισμό.

Παραγωγή με χρονικό διαχωρισμό. Η παραγωγή μια σειράς από παρτίδες του ίδιου προϊόντος σε σειρά και σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο ακολουθούμενη από την αυστηρή τήρηση των αποδεκτών μέτρων ελέγχου πριν την μεταφορά της παραγωγής σε άλλο προϊόν. Τα προϊόντα δεν παράγονται την ίδια χρονική στιγμή αλλά μπορούν να παραχθούν με τον ίδιο εξοπλισμό.

Περιορισμένη χρήση: Βλέπε Άρθρο 2(γ) της Οδηγίας 2009/41/EC για όλους τους γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.

Περιοχή. Ένα συγκεκριμένο σετ δωματίων μέσα σε ένα κτίριο που σχετίζονται με την παραγωγή οποιουδήποτε ή οποιωνδήποτε προϊόντων που έχουν μια κοινή μονάδα εξαερισμού.

Πλασμίδιο. Το πλασμίδιο είναι ένα κομμάτι DNA το οποίο συνήθως βρίσκεται σε ένα βακτηριακό κύτταρο ως μια κυκλική οντότητα διακριτή από το κυτταρικό χρωμόσωμα. Μπορεί να τροποποιηθεί με τεχνικές μοριακής βιολογίας, να απομονωθεί εκτός βακτηριακού κυττάρου και να χρησιμοποιηθεί για τη μεταφορά τουDNA του σε άλλο κύτταρο.

Πρώτες ύλες. Βλέπε 4η παράγραφο του σημείου 3.2.1.1.b. του Μέρους I του Παραρτήματος I της Οδηγίας 2001/83/EC.

Σκόπιμη απελευθέρωση. Βλέπε Άρθρο 2(3) της Οδηγίας 2001/18/EC του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και της Επιτροπής της 12ης Μαρτίου 2001 για την σκόπιμη απελευθέρωση στο περιβάλλον των γενετικά τροποποιημένων οργανισμών και την κατάργηση της Οδηγίας του Συμβουλίου 90/220/EEC.[34]

Σωματικά κύτταρα. Κύτταρα, διάφορα από τα αναπαραγωγικά (βλαστική σειρά) κύτταρα, τα οποία αποτελούν το σώμα του ανθρώπου ή του ζωικού οργανισμού. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να είναι αυτόλογα (από τον ασθενή), αλλογενή (από άλλον ανθρώπινο οργανισμό) ή ξενογενή (από ζώα) σωματικά ζώντα κύτταρα, τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία ή τροποποιηθεί ex vivo, και χορηγούνται σε ανθρώπους για να επιτύχουν θεραπευτικά, διαγνωστικά ή προληπτική δράση.

Υβρίδωμα. Μια αθάνατη κυτταρική σειρά η οποία εκκρίνει επιθυμητά (μονοκλωνικά) αντισώματα τα οποία προέρχονται από τη σύντηξη B-λεμφοκυττάρων με καρκινικά κύτταρα.

Υπεύθυνο Άτομο (RP). Το ορισμένο άτομο σύμφωνα με το Άρθρο 17 της Οδηγίας 2004/23/EC.

Φορέας: ένας παράγοντας μεταφοράς, ο οποίος μεταφέρει γενετική πληροφορία από ένα κύτταρο ή οργανισμό σε άλλον πχ. πλασμίδια, λιποσώματα, ιοί.

[34] OJ L 106, 17.4.2001, p. 1.

Κεφάλαιο 1
Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας

Αρχή

Ο κάτοχος της Άδειας Παραγωγής πρέπει να παρασκευάζει φαρμακευτικά προϊόντα με τρόπο, ώστε να εξασφαλίζει, ότι είναι κατάλληλα για τη χρήση, για την οποία προορίζονται, ότι είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Άδειας Κυκλοφορίας ή της Άδειας Κλινικής Δοκιμής όπως ενδείκνυται και ότι δεν εκθέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο εξαιτίας της μη επαρκούς ασφάλειας, ποιότητας ή αποτελεσματικότητας.

Η επίτευξη αυτού του στόχου ποιότητας είναι υπευθυνότητα της ανώτερης διοίκησης και απαιτεί τη συμμετοχή και τη δέσμευση εκ μέρους του προσωπικού σε πολλά διαφορετικά τμήματα και σε όλα τα επίπεδα μέσα στην εταιρεία, εκ μέρους των προμηθευτών της εταιρείας και εκ μέρους των διανομέων. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος ποιότητας με αξιόπιστο τρόπο πρέπει να υπάρχει ένα διεξοδικά σχεδιασμένο και σωστά εφαρμοζόμενο Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας[1], το οποίο να ενσωματώνει τους Κανόνες Καλής Παραγωγής και τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας. Πρέπει να είναι πλήρως τεκμηριωμένο και να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητά του. Όλα τα τμήματα του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας πρέπει να εφοδιασθούν επαρκώς με κατάλληλο προσωπικό και κατάλληλες και επαρκείς εγκαταστάσεις, εξοπλισμό και μέσα. Υπάρχουν πρόσθετες νομικές ευθύνες για τον κάτοχο της Άδειας Παραγωγής και για το(τα) Ειδικευμένο(α) Πρόσωπο(α).

Οι βασικές έννοιες της Διαχείρισης Ποιότητας, των Κανόνων Καλής Παραγωγής και της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας είναι αλληλένδετες. Περιγράφονται εδώ, ώστε να δώσουν έμφαση στις σχέσεις τους και στη θεμελιώδη σημασία για την παραγωγή και τον έλεγχο των φαρμακευτικών προϊόντων.

[1] Το Άρθρο 6 των Οδηγιών 2003/94/ΕΚ και 91/412/ΕΕΚ απαιτούν από τους παραγωγούς να θεσπίσουν και να εφαρμόσουν ένα αποτελεσματικό φαρμακευτικό σύστημα διασφάλισης της ποιότητας. Ο όρος Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας χρησιμοποιείται σ' αυτό το κεφάλαιο για λόγους συνοχής με την ορολογία της Κατευθυντήριας Οδηγίας Q10 του ICH. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου οι όροι μπορούν να θεωρηθούν εναλλάξιμοι.

Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας[1]

1.1 Η Διαχείριση Ποιότητας είναι μια ευρεία έννοια, η οποία καλύπτει όλα τα θέματα, τα οποία μεμονωμένα ή συλλογικά επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος. Είναι το σύνολο των οργανωμένων ρυθμίσεων που γίνονται με σκοπό να εξασφαλίζεται ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για τη χρήση για την οποία προορίζονται. Συνεπώς, η Διαχείριση Ποιότητας ενσωματώνει τους Κανόνες Καλής Παραγωγής.

1.2 Οι Κανόνες Καλής Παραγωγής εφαρμόζονται σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής από την παραγωγή των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, τη μεταφορά τεχνολογίας, την εμπορική παραγωγή μέχρι τη διακοπή της παραγωγής του προϊόντος. Πάντως, το Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας, μπορεί να επεκταθεί στο στάδιο του κύκλου ζωής της φαρμακευτικής ανάπτυξης όπως περιγράφεται στην Κατευθυντήρια Οδηγία Q10 του ICH, η οποία αν και είναι προαιρετική, θα πρέπει να διευκολύνει την καινοτομία και τη συνεχή βελτίωση και ενδυνάμωση του δεσμού μεταξύ της φαρμακευτικής ανάπτυξης και των δραστηριοτήτων παραγωγής. Η Κατευθυντήρια Οδηγία Q10 του ICH αναπαράγεται στο Μέρος III του Οδηγού και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συμπληρώσει τα περιεχόμενα αυτού του κεφαλαίου.

1.3 Το μέγεθος και η πολυπλοκότητα των δραστηριοτήτων της εταιρείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ανάπτυξη ενός νέου Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας ή την τροποποίηση ενός υπάρχοντος. Ο σχεδιασμός του συστήματος θα πρέπει να ενσωματώνει κατάλληλες αρχές διαχείρισης κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κατάλληλων εργαλείων. Ενώ κάποιες πτυχές του συστήματος μπορεί να είναι σε επίπεδο εταιρείας και άλλες για συγκεκριμένη μονάδα, η αποτελεσματικότητα του συστήματος κανονικά καταδεικνύεται στο επίπεδο της μονάδας.

1.4 Ένα Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας κατάλληλο για την παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διασφαλίζει ότι:

(i) Η υλοποίηση του προϊόντος επιτυγχάνεται με το σχεδιασμό, τον προγραμματισμό, την εφαρμογή, τη συντήρηση και τη συνεχή βελτίωση ενός συστήματος το οποίο επιτρέπει τη συστηματική παράδοση των προϊόντων με τα κατάλληλα ποιοτικά χαρακτηριστικά,

(ii) Η διαχείριση της γνώσης του προϊόντος και της διεργασίας πραγματοποιείται σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής,

(iii) Τα φαρμακευτικά προϊόντα σχεδιάζονται και αναπτύσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Παραγωγής,

(iv) Οι δραστηριότητες παραγωγής και ελέγχου καθορίζονται με σαφήνεια και υιοθετούνται οι Κανόνες Καλής Παραγωγής,

(v) Οι υπευθυνότητες της Διοίκησης καθορίζονται με σαφήνεια,

(vi) Γίνονται ρυθμίσεις για την παραγωγή, την προμήθεια και τη χρήση των σωστών πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας, την επιλογή και την παρακολούθηση των προμηθευτών και για την επιβεβαίωση ότι κάθε παραλαβή προέρχεται από εγκεκριμένη αλυσίδα εφοδιασμού,

(vii) Υπάρχουν διεργασίες για να διασφαλίζουν τη διαχείριση των δραστηριοτήτων που ανατίθενται σε τρίτους,

(viii) Μια κατάσταση ελέγχου καθιερώνεται και συντηρείται αναπτύσσοντας και χρησιμοποιώντας αποτελεσματικά συστήματα παρακολούθησης και ελέγχου για την απόδοση της διαδικασίας και την ποιότητα του προϊόντος.

(ix) Τα αποτελέσματα της παρακολούθησης του προϊόντος και των διαδικασιών λαμβάνονται υπόψη στην αποδέσμευση της παρτίδας, στη διερεύνηση των αποκλίσεων, και με σκοπό τη λήψη προληπτικών ενεργειών για να αποφευχθούν πιθανές αποκλίσεις που μπορεί να συμβούν στο μέλλον.

(x) Διεξάγονται όλοι οι αναγκαίοι έλεγχοι στα ενδιάμεσα προϊόντα και οποιοιδήποτε έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής (in-process controls) και αξιολογήσεις της αξιοπιστίας,

(xii) Η συνεχής βελτίωση διευκολύνεται δια μέσου της εφαρμογής των βελτιώσεων της ποιότητας κατάλληλων για το τρέχον επίπεδο της διεργασίας και της γνώσης του προϊόντος,

(xiii) Υπάρχουν ρυθμίσεις για την εκ των προτέρων αξιολόγηση των προγραμματισμένων αλλαγών και την έγκρισή τους πριν από την εφαρμογή λαμβάνοντας υπόψη τη κανονιστική γνωστοποίηση και έγκριση όπου απαιτείται,

(xiv) Μετά από την εφαρμογή οιασδήποτε αλλαγής, αξιολόγηση λαμβάνει χώρα για να επιβεβαιώσει τους στόχους της ποιότητας που επιτεύχθηκαν και ότι δεν υπήρχε ακούσια επιβλαβής επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος,

(xv) Ένα κατάλληλο επίπεδο της ανάλυσης της πηγής της αιτίας (root cause analysis) πρέπει να εφαρμόζεται κατά τη διερεύνηση των αποκλίσεων, ύποπτων ελαττωμάτων του προϊόντος και άλλων προβλημάτων. Αυτό μπορεί να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας τις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας. Στις περιπτώσεις όπου η πραγματική πηγή της(των) αιτίας(ιών) του ζητήματος δεν μπορεί να καθορισθεί, πρέπει να δοθεί σημασία στον προσδιορισμό της πιο πιθανής πηγής αιτίας(ιών) και στην αντιμετώπισή τους. Όταν υπάρχει υποψία για ανθρώπινο λάθος ή αναγνωριστεί ως η αιτία, αυτό πρέπει να αιτιολογηθεί αφού ληφθεί μέριμνα για να εξασφαλισθεί ότι η διεργασία, τα διαδικαστικά ή με βάση το σύστημα λάθη ή προβλήματα, δεν έχουν παραβλεφθεί, εάν υπάρχουν. Κατάλληλες διορθωτικές και/ή προληπτικές ενέργειες (CAPAs) πρέπει να προσδιοριστούν και να λαμβάνονται ως απάντηση στις διερευνήσεις. Η αποτελεσματικότητα αυτών των ενεργειών πρέπει να παρακολουθείται και να αξιολογείται σε σχέση με τις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας.

(xv) Τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πωλούνται ή τίθενται σε κυκλοφορία πριν το Ειδικευμένο Πρόσωπο να πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παραγωγής έχει παραχθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιωνδήποτε άλλων κανονισμών σχετικών με την παραγωγή, τον έλεγχο και την αποδέσμευση των φαρμακευτικών προϊόντων,

(xvi) Υφίστανται ικανοποιητικές ρυθμίσεις για να εξασφαλίζουν, όσο αυτό είναι δυνατόν, ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα αποθηκεύονται, διανέμονται και ακολούθως χειρίζονται με τρόπο, ώστε η ποιότητα να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους,

(xvii) Υπάρχει διαδικασία για Αυτό−Επιθεώρηση και/ ή επιθεώρηση ποιότητας, με την οποία τακτικά αξιολογείται η αποτελεσματικότητα και η εφαρμοσιμότητα του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας.

1.5 Η ανώτερη διοίκηση έχει την τελική υπευθυνότητα για να διασφαλίζει ότι υπάρχει ένα αποτελεσματικό Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας, με επαρκείς πόρους και ότι οι ρόλοι, οι υπευθυνότητες και οι αρχές καθορίζονται, κοινοποιούνται και εφαρμόζονται σ' όλη την οργάνωση. Η ηγεσία της ανώτερης διοίκησης και η ενεργή συμμετοχή της στο Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας είναι απαραίτητη . Αυτή η ηγεσία πρέπει να διασφαλίζει την υποστήριξη και τη δέσμευση του προσωπικού σε όλα τα επίπεδα και τις θέσεις μέσα στην οργάνωση του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας.

1.6 Πρέπει να υπάρχει περιοδική ανασκόπηση της διαχείρισης, με τη συμμετοχή της ανώτερης διοίκησης, της λειτουργίας του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας έτσι ώστε να εντοπίζονται ευκαιρίες για συνεχή βελτίωση των προϊόντων, των διεργασιών και του ιδίου του συστήματος.

1.7 Το Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας πρέπει να καθορίζεται και να τεκμηριώνεται. Ένα Εγχειρίδιο Ποιότητας ή ισοδύναμη τεκμηρίωση πρέπει να καθιερωθεί και να περιλαμβάνει μια περιγραφή του συστήματος διαχείρισης ποιότητας συμπεριλαμβανομένων των υπευθυνοτήτων της διοίκησης.

Κανόνες Καλής Παραγωγής για Φαρμακευτικά Προϊόντα

1.8 Οι Κανόνες Καλής Παραγωγής είναι το μέρος εκείνο της Διαχείρισης Ποιότητας, το οποίο διασφαλίζει, ότι τα προϊόντα παράγονται συστηματικά και ελέγχονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας, που είναι κατάλληλα για τη χρήση για την οποία προορίζονται και όπως απαιτείται από την Άδεια Κυκλοφορίας, την Άδεια Κλινικής Δοκιμής ή τις προδιαγραφές του προϊόντος.

Οι Κανόνες Καλής Παραγωγής αναφέρονται τόσο στην παραγωγή όσο και στον έλεγχο ποιότητας. Οι βασικές απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP) είναι ότι:

(i)Όλες οι διεργασίες παραγωγής καθορίζονται με σαφήνεια, ανασκοπούνται συστηματικά υπό το φως της εμπειρίας και καταδεικνύεται ότι είναι ικανές να παράγουν συστηματικά φαρμακευτικά προϊόντα με την απαιτούμενη ποιότητα και σύμφωνα με τις προδιαγραφές τους.

(ii) τα κρίσιμα στάδια των διεργασιών παραγωγής και οι σημαντικές αλλαγές στη διεργασία υπόκεινται σε αξιολόγηση της αξιοπιστίας,

(iii) Παρέχονται όλα τα αναγκαία μέσα για τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP), συμπεριλαμβανομένων:

− του κατάλληλα ειδικευμένου και εκπαιδευμένου προσωπικού,

− των επαρκών εγκαταστάσεων και χώρων,

− του κατάλληλου εξοπλισμού και υπηρεσιών,

− των σωστών υλικών, περιεκτών και ετικετών,

− των εγκεκριμένων διαδικασιών και οδηγιών, σε συμφωνία με το Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας

− της κατάλληλης αποθήκευσης και μεταφοράς,

(iv) Οι οδηγίες και οι διαδικασίες είναι διατυπωμένες με καθοδηγητικό τρόπο σε γλώσσα σαφή και χωρίς διφορούμενες έννοιες, εφαρμόσιμες ειδικά στα μέσα που παρέχονται,

(v) Οι διαδικασίες διεξάγονται σωστά και οι χειριστές εκπαιδεύονται για να τις εκτελούν έτσι,
(vi) Καταγραφές γίνονται, χειρόγραφα και/ ή με όργανα καταγραφής, κατά την παραγωγή, οι οποίες καταδεικνύουν ότι πραγματικά έγιναν όλα τα στάδια που απαιτούνται από τις καθορισμένες διαδικασίες και οδηγίες και ότι η ποσότητα και η ποιότητα του προϊόντος ήταν η αναμενόμενη,
(vii) Οποιεσδήποτε σημαντικές αποκλίσεις καταγράφονται πλήρως, διερευνώνται με σκοπό να καθορισθεί η πηγή της αιτίας και εφαρμόζεται κατάλληλη διορθωτική και προληπτική ενέργεια,
(viii) Τηρούνται αρχεία της παραγωγής συμπεριλαμβανομένης της διανομής, σε κατανοητή και προσβάσιμη μορφή, τα οποία καθιστούν ικανό να ανιχνευθεί το πλήρες ιστορικό μιας παρτίδας,
(ix) Η διανομή των προϊόντων ελαχιστοποιεί κάθε κίνδυνο για την ποιότητά τους και λαμβάνει υπόψη τους Κανόνες Καλής Διανομής
(x) Είναι διαθέσιμο ένα σύστημα για την ανάκληση κάθε παρτίδας προϊόντος, από την πώληση ή τον εφοδιασμό,
(xi) Εξετάζονται τα παράπονα σχετικά με τα προϊόντα, διερευνώνται τα αίτια για ελαττώματα στην ποιότητα και λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα σχετικά με τα ελαττωματικά προϊόντα και προκειμένου να αποφευχθεί η εκ νέου εμφάνιση τους.

Έλεγχος Ποιότητας

1.9 Ο έλεγχος ποιότητας είναι το μέρος των Κανόνων Καλής Παραγωγής το οποίο αφορά στη δειγματοληψία, στις προδιαγραφές και στον έλεγχο και ο οποίος μαζί με τις διαδικασίες οργάνωσης, τεκμηρίωσης και αποδέσμευσης εξασφαλίζει ότι πραγματικά διεξάγονται οι αναγκαίοι και σχετικοί έλεγχοι και ότι τα υλικά δεν αποδεσμεύονται προς χρήση, ούτε τα προϊόντα αποδεσμεύονται προς πώληση ή εφοδιασμό μέχρι η ποιότητα τους να έχει κριθεί ότι είναι ικανοποιητική.

Οι βασικές απαιτήσεις του Ελέγχου Ποιότητας είναι οι εξής:
(i) Είναι διαθέσιμα επαρκή μέσα, εκπαιδευμένο προσωπικό και εγκεκριμένες διαδικασίες για τη δειγματοληψία και τον έλεγχο των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας, των ενδιαμέσων προϊόντων, των χύμα και των τελικών προϊόντων και ανάλογα με την περίπτωση για την παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών για τους σκοπούς των Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP),
(ii) Λαμβάνονται δείγματα από τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας, τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα χύμα προϊόντα και τα τελικά προϊόντα από εγκεκριμένο προσωπικό και με εγκεκριμένες μεθόδους
(iii) Αξιολογείται η αξιοπιστία των μεθόδων ελέγχου,
(iv) Καταγραφές γίνονται , χειρόγραφα και/ ή με όργανα καταγραφής, τα οποία καταδεικνύουν ότι διεξάγονται πραγματικά όλες οι απαιτούμενες διαδικασίες δειγματοληψίας, επιθεώρησης και ελέγχου. Οποιεσδήποτε αποκλίσεις καταγράφονται πλήρως και διερευνώνται,
(v) τα τελικά προϊόντα περιέχουν δραστικά συστατικά, που συμφωνούν με την ποιοτική και την ποσοτική σύνθεση της Άδειας Κυκλοφορίας ή της Άδειας Κλινικής Δοκιμής, έχουν την απαιτούμενη καθαρότητα και περιέχονται μέσα σε κατάλληλους δικούς τους περιέκτες και φέρουν την ορθή επισήμανση,

(vi) Τηρούνται αρχεία με τα αποτελέσματα της επιθεώρησης και τα αποτελέσματα από τον έλεγχο των υλικών, των ενδιαμέσων, των χύμα και των τελικών προϊόντων αξιολογούνται επίσημα έναντι των προδιαγραφών. Η αξιολόγηση του προϊόντος περιλαμβάνει ανασκόπηση και αξιολόγηση της σχετικής τεκμηρίωσης παραγωγής και αξιολόγηση των αποκλίσεων από τις καθορισμένες διαδικασίες,
(vii) Δεν αποδεσμεύεται καμία παρτίδα προϊόντος προς πώληση ή εφοδιασμό πριν από την πιστοποίηση από το Ειδικευμένο Πρόσωπο ότι αυτή συμφωνεί με τις απαιτήσεις των σχετικών αδειών σύμφωνα με το Παράρτημα 16
(viii) Διατηρούνται επαρκή δείγματα αναφοράς των πρώτων υλών και των προϊόντων, σύμφωνα με το Παράρτημα 19, προκειμένου να επιτρέπεται η μελλοντική εξέταση του προϊόντος, αν είναι αναγκαίο, και ότι το δείγμα διατηρείται στην τελική του συσκευασία.

Ανασκόπηση Ποιότητας του Προϊόντος

1.10 Τακτικές περιοδικές ή κυλιόμενες ανασκοπήσεις ποιότητας όλων των εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων αποκλειστικά για εξαγωγή πρέπει να διεξάγονται με σκοπό να επιβεβαιώνεται η συνοχή της υφιστάμενης διεργασίας, η καταλληλότητα των ισχυουσών προδιαγραφών τόσο για τις πρώτες ύλες όσο και για το τελικό προϊόν, ώστε να επισημαίνονται οι οποιεσδήποτε τάσεις και να εντοπίζονται οι βελτιώσεις του προϊόντος και της διεργασίας. Τέτοιες ανασκοπήσεις κανονικά πρέπει να διεξάγονται και να τεκμηριώνονται ετησίως, λαμβάνοντας υπόψη προηγούμενες ανασκοπήσεις και πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:
(i) Ανασκόπηση των πρώτων υλών συμπεριλαμβανομένων και των υλικών συσκευασίας που χρησιμοποιούνται για το προϊόν, ειδικά εκείνων από νέες πηγές και ιδιαίτερα ανασκόπηση της ανιχνευσιμότητας της αλυσίδας εφοδιασμού των δραστικών ουσιών.
(ii) Ανασκόπηση των κρίσιμων κατά τη διάρκεια της παραγωγής ελέγχων (in-process controls) και των αποτελεσμάτων για το τελικό προϊόν.
(iii) Ανασκόπηση όλων των παρτίδων που απέτυχαν να ικανοποιήσουν την(τις) ισχύουσα(σες) προδιαγραφή(ές) και τη διερεύνηση τους.
(iv) Ανασκόπηση όλων των σημαντικών αποκλίσεων ή μη συμμορφώσεων, τις σχετικές τους διερευνήσεις και την αποτελεσματικότητα των διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών που προέκυψαν από αυτές.
(v) Ανασκόπηση όλων των αλλαγών, που έγιναν στις διεργασίες ή τις αναλυτικές μεθόδους.
(vi) Ανασκόπηση των τροποποιήσεων της Άδειας Κυκλοφορίας, που υπεβλήθησαν, χορηγήθηκαν ή απορρίφθηκαν, συμπεριλαμβανομένων εκείνων των φακέλων για Τρίτη χώρα (μόνο για εξαγωγή).
(vii) Ανασκόπηση των αποτελεσμάτων από το πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας και κάθε ανεπιθύμητης τάσης.
(viii) Ανασκόπηση όλων των επιστροφών, που συνδέονται με την ποιότητα, των παραπόνων και των ανακλήσεων και των διερευνήσεων, που διεξήχθησαν τότε.
(ix) Ανασκόπηση της επάρκειας κάθε άλλων προηγούμενων διορθωτικών ενεργειών σχετικά με την παραγωγική διαδικασία ή τον εξοπλισμό.
(x) Για νέες Άδειες Κυκλοφορίας και τροποποιήσεις σε Άδειες Κυκλοφορίας, ανασκόπηση των δεσμεύσεων μετά την Άδεια Κυκλοφορίας.
(xi) Η κατάσταση καταλληλότητας του σχετικού εξοπλισμού και των σχετικών παροχών, π.χ. σύστημα εξαερισμού HVAC, νερό, πεπιεσμένα αέρια, κλπ.

(xii) Ανασκόπηση των Τεχνικών Συμφωνιών όπως ορίζονται στο Κεφάλαιο 7, για να εξασφαλίσουν ότι αυτές είναι ενημερωμένες.

1.11 Ο παραγωγός και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, όταν είναι διαφορετικοί, πρέπει να αξιολογούν τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης και πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του εάν πρέπει να ληφθούν διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες ή εκ νέου επικύρωση της αξιοπιστίας υπό το Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας. Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες διαχείρισης για την εξελισσόμενη διαχείριση και ανασκόπηση αυτών των ενεργειών και η αποτελεσματικότητα αυτών των διαδικασιών πρέπει να επιβεβαιώνεται κατά την αυτό−επιθεώρηση.

Οι ανασκοπήσεις ποιότητας μπορεί να ομαδοποιούνται ανά τύπο προϊόντος, π.χ. στερεές δοσολογικές μορφές, υγρές δοσολογικές μορφές, στείρα προϊόντα, κλπ. όταν δικαιολογείται επιστημονικά.

Όταν ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας δεν είναι ο παραγωγός, πρέπει να υπάρχει σε εφαρμογή Τεχνική Συμφωνία μεταξύ των διαφόρων μερών, η οποία να καθορίζει τις αντίστοιχες υπευθυνότητες τους ως προς τη διεξαγωγή της ανασκόπησης ποιότητας του προϊόντος.

Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας

1.12 Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας είναι μια συστηματική διαδικασία για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την ανασκόπηση των κινδύνων στην ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μπορεί να εφαρμοσθεί και εκ των προτέρων και αναδρομικά.

1.13 Οι αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας είναι οι εξής:
i) Η αξιολόγηση του κινδύνου στην ποιότητα βασίζεται στην επιστημονική γνώση, στην εμπειρία σχετικά με τη διεργασία και τελικά συνδέεται με την προστασία του ασθενούς
ii) Το επίπεδο της προσπάθειας, της τυπικότητας και της τεκμηρίωσης της διεργασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας είναι ανάλογο του επιπέδου κινδύνου.

Παραδείγματα των διεργασιών και των εφαρμογών της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας μπορούν να βρεθούν μεταξύ άλλων στη Κατευθυντήρια Οδηγία Q9 του ICH η οποία αναπαράγεται στο Μέρος III του Οδηγού.

Κεφάλαιο 7

Ανάθεση δραστηριοτήτων σε τρίτους

Αρχή

Κάθε δραστηριότητα που καλύπτεται από τον οδηγό ΚΚΠ και ανατίθεται σε τρίτους πρέπει να ορίζεται, συμφωνείται και να ελέγχεται κατάλληλα ώστε να αποφεύγονται παρανοήσεις που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα προϊόν ή λειτουργία μη ικανοποιητικής ποιότητας. Πρέπει να υπάρχει γραπτό συμβόλαιο μεταξύ του δότη συμβολαίου και του αποδέκτη συμβολαίου που θα καθορίζει με σαφήνεια τα καθήκοντα κάθε μέρους. Το σύστημα διαχείρισης ποιότητας του δότη συμβολαίου πρέπει να ορίζει με σαφήνεια τον τρόπο με τον οποίο το Ειδικευμένο Πρόσωπο που πιστοποιεί κάθε παρτίδα προϊόντος για αποδέσμευση, ασκεί την πλήρη υπευθυνότητα του.

Σημείωση: Το κεφάλαιο αυτό ασχολείται με τις ευθύνες των παρασκευαστών έναντι των Αρμοδίων Αρχών των Κρατών Μελών για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και παραγωγής. Δεν έχει σκοπό με κανένα τρόπο να επηρεάσει την αντίστοιχη ευθύνη του αποδέκτη και του δότη συμβολαίου έναντι των καταναλωτών η οποία διέπεται από άλλες Κοινοτικές διατάξεις και εθνική νομοθεσία.

Γενικά

7.1 Πρέπει να υπάρχει γραπτό συμβόλαιο που να καλύπτει τις δραστηριότητες που ανατίθενται σε τρίτους, τα προϊόντα ή τις λειτουργίες με τα οποία σχετίζονται, και οποιεσδήποτε τεχνικές διευθετήσεις που συνδέονται με αυτό.

7.2 Όλες οι ρυθμίσεις για τις δραστηριότητες που ανατίθενται σε τρίτους, περιλαμβανομένων οποιονδήποτε προτεινόμενων αλλαγών σε τεχνικές ή άλλες διευθετήσεις, πρέπει να είναι σε συμφωνία με τους ισχύοντες κανονισμούς , και την άδεια κυκλοφορίας για το σχετικό προϊόν, όπου εφαρμόζεται.

7.3 Όπου ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και ο παραγωγός δεν είναι ο ίδιος, πρέπει να υφίστανται κατάλληλες συμφωνίες, που θα λαμβάνουν υπόψη τις αρχές που περιγράφονται σε αυτό το κεφάλαιο.

Δότης συμβολαίου

7.4 Το σύστημα ποιότητας του δότη συμβολαίου πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο και την ανασκόπηση των ανατιθέμενων δραστηριοτήτων. Ο δότης συμβολαίου είναι τελικά υπεύθυνος να διασφαλίζει ότι υφίστανται οι διεργασίες που εξασφαλίζουν τον έλεγχο των ανατιθέμενων δραστηριοτήτων. Οι διεργασίες αυτές πρέπει να ενσωματώνουν τις βασικές αρχές διαχείρισης κινδύνου ποιότητας και ιδιαίτερα περιλαμβάνουν:

7.5 Πριν την ανάθεση δραστηριοτήτων σε τρίτους, ο δότης συμβολαίου είναι υπεύθυνος να αξιολογήσει την νομιμότητα, την καταλληλότητα και την ικανότητα του αποδέκτη συμβολαίου να πραγματοποιήσει επιτυχώς τις ανατιθέμενες δραστηριότητες. Ο δότης

συμβολαίου είναι επίσης υπεύθυνος να διασφαλίζει με συμβόλαιο ότι ακολουθούνται οι αρχές και οι οδηγίες των ΚΚΠ, όπως ερμηνεύονται σε αυτόν τον οδηγό.

7.6 Ο δότης συμβολαίου πρέπει να παρέχει στον αποδέκτη συμβολαίου όλες τις πληροφορίες και γνώσεις, που είναι απαραίτητες για την σωστή διεξαγωγή των ανατιθέμενων δραστηριοτήτων σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς, και την άδεια κυκλοφορίας του σχετιζόμενου προϊόντος. Ο δότης συμβολαίου πρέπει να διασφαλίζει ότι ο αποδέκτης συμβολαίου γνωρίζει πλήρως τα πιθανά προβλήματα που σχετίζονται με το προϊόν ή την εργασία που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τις εγκαταστάσεις του, τον εξοπλισμό, το προσωπικό, άλλα υλικά ή άλλα προϊόντα.

7.7 Ο δότης συμβολαίου πρέπει να παρακολουθεί και να επαναξιολογεί την απόδοση του αποδέκτη συμβολαίου τον προσδιορισμό και την εφαρμογή κάθε απαιτούμενης βελτίωσης.

7.8 Ο δότης συμβολαίου πρέπει να είναι υπεύθυνος για την ανασκόπηση και την αξιολόγηση των αρχείων και των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τις ανατιθέμενες δραστηριότητες. Πρέπει επίσης να διασφαλίζει, είτε ο ίδιος είτε βασιζόμενος στην επιβεβαίωση του Ειδικευμένου Προσώπου του αποδέκτη συμβολαίου ότι όλα τα προϊόντα και υλικά που παραδίδονται σε αυτόν από τον αποδέκτη συμβολαίου έχουν κατεργαστεί σύμφωνα με τους ΚΚΠ και την άδεια κυκλοφορίας.

Αποδέκτης συμβολαίου

7.9 Ο αποδέκτης συμβολαίου πρέπει να έχει την δυνατότητα να φέρει σε πέρας ικανοποιητικά την εργασία που του έχει ανατεθεί από τον δότη συμβολαίου, όπως να έχει επαρκείς εγκαταστάσεις, εξοπλισμό, γνώσεις, εμπειρία και ικανό προσωπικό.

7.10 Ο αποδέκτης συμβολαίου πρέπει να διασφαλίζει ότι όλα τα προϊόντα, υλικά και γνώσεις που λαμβάνονται από αυτόν είναι κατάλληλα για τον σκοπό που προορίζονται.

7.11 Ο αποδέκτης συμβολαίου δεν πρέπει να αναθέτει σε τρίτα μέρη οποιαδήποτε εργασία του ανατίθεται βάσει συμβολαίου, χωρίς την προηγούμενη αξιολόγηση και έγκριση των ρυθμίσεων από τον δότη συμβολαίου. Οι ρυθμίσεις μεταξύ του αποδέκτη συμβολαίου και κάθε τρίτου μέρους πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι πληροφορίες και οι γνώσεις, συμπεριλαμβανομένων και αυτών από αξιολογήσεις της καταλληλότητας του τρίτου μέρους, είναι διαθέσιμες όπως ακριβώς μεταξύ του αρχικού δότη συμβολαίου και αποδέκτη συμβολαίου.

7.12 Ο αποδέκτης συμβολαίου δεν πρέπει να κάνει μη εξουσιοδοτημένες αλλαγές εκτός των όρων του συμβολαίου, που μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ποιότητα των ανατιθέμενων δραστηριοτήτων από τον δότη συμβολαίου.

7.13 Ο αποδέκτης συμβολαίου πρέπει να κατανοεί ότι οι ανατιθέμενες δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένης και ανάλυσης βάσει συμβολαίου, μπορεί να αποτελέσουν αντικείμενο επιθεώρησης από τις Αρμόδιες Αρχές.

Το συμβόλαιο

7.14 Το συμβόλαιο πρέπει να συντάσσεται μεταξύ του δότη και του αποδέκτη συμβολαίου να καθορίζει τις αντίστοιχες υπευθυνότητες αυτών και τις διεργασίες επικοινωνίας που σχετίζονται με τις ανατιθέμενες δραστηριότητες. Οι τεχνικές πτυχές του συμβολαίου πρέπει να καταρτίζονται από ικανά άτομα με κατάλληλες γνώσεις αναφορικά με τις ανατιθέμενες ενέργειες και τους ΚΚΠ. Όλες οι διευθετήσεις για τις ανατιθέμενες δραστηριότητες πρέπει να είναι σε συμφωνία με τους ισχύοντες κανονισμούς, και την άδεια κυκλοφορίας του σχετιζόμενου προϊόντος, και να συμφωνούνται και από τα δύο μέρη.

7.15 Το συμβόλαιο πρέπει σαφώς να περιγράφει ποιος αναλαμβάνει κάθε στάδιο της ανατιθέμενης δραστηριότητας, για παράδειγμα τη διαχείριση γνώσης, τη μεταφορά τεχνολογίας, την αλυσίδα εφοδιασμού, την υπεργολαβία, την ποιότητα και την προμήθεια των υλικών, τον έλεγχο και την απελευθέρωση υλικών, την πραγματοποίηση ελέγχων παραγωγής και ποιότητας (συμπεριλαμβανομένων in process ελέγχων, δειγματοληψίας και ανάλυσης).

7.16 Όλα τα αρχεία που σχετίζονται με τις δραστηριότητες που ανατίθενται σε τρίτους, για παράδειγμα αρχεία παραγωγής, ανάλυσης και διανομής, καθώς και τα δείγματα αναφοράς, πρέπει να τηρούνται από τον δότη συμβολαίου. ή να είναι διαθέσιμα σ`αυτόν. Κάθε αρχείο σχετικό με την αξιολόγηση της ποιότητας ενός προϊόντος σε περίπτωση παραπόνων ή όταν υπάρχει υποψία ελαττώματος ή διερεύνησης στην περίπτωση πιθανώς παραποιημένου προϊόντος, πρέπει να είναι διαθέσιμο και να καθορίζεται στις σχετικές διαδικασίες του δότη συμβολαίου.

7.17 Το συμβόλαιο πρέπει να επιτρέπει στο δότη συμβολαίου να επιθεωρεί τις ανατιθέμενες δραστηριότητες, που πραγματοποιούνται από τον αποδέκτη συμβολαίου ή τους αμοιβαία συμφωνημένους υπεργολάβους.

Η παρούσα απόφαση ισχύει από της δημοσιεύσεως στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.
Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Ο Πρόεδρος

ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΟΥΝΤΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΙΜΗ ΠΩΛΗΣΗΣ ΦΥΛΛΩΝ ΤΗΣ ΕΦΗΜΕΡΙΔΑΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

Σε έντυπη μορφή:

- Για τα Φ.Ε.Κ. από 1 έως 16 σελίδες σε 1 € προσαυξανόμενη κατά 0,20 € για κάθε επιπλέον οκτασέλιδο ή μέρος αυτού.
- Για τα φωτοαντίγραφα Φ.Ε.Κ. σε 0,15 € ανά σελίδα.

Σε μορφή DVD/CD:

Τεύχος	Ετήσια έκδοση	Τριμηνιαία έκδοση	Μηνιαία έκδοση
Α΄	150 €	40 €	15 €
Β΄	300 €	80 €	30 €
Γ΄	50 €	-	-
Υ.Ο.Δ.Δ.	50 €	-	-
Δ΄	110 €	30 €	-

Τεύχος	Ετήσια έκδοση	Τριμηνιαία έκδοση	Μηνιαία έκδοση
Α.Α.Π.	110 €	30 €	-
Ε.Β.Ι.	100 €	-	-
Α.Ε.Δ.	5 €	-	-
Δ.Δ.Σ.	200 €	-	20 €
Α.Ε.-Ε.Π.Ε.	-	-	100 €

- Η τιμή πώλησης μεμονωμένων Φ.Ε.Κ. σε μορφή cd-rom από εκείνα που διατίθενται σε ψηφιακή μορφή και μέχρι 100 σελίδες, σε 5 € προσαυξανόμενη κατά 1 € ανά 50 σελίδες.

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ Φ.Ε.Κ.

Τεύχος	Έντυπη μορφή
Α΄	225 €
Β΄	320 €
Γ΄	65 €
Υ.Ο.Δ.Δ.	65 €

Τεύχος	Έντυπη μορφή
Δ΄	160 €
Α.Α.Π.	160 €
Ε.Β.Ι.	65 €
Α.Ε.Δ.	10 €

Τεύχος	Έντυπη μορφή
Α.Ε.-Ε.Π.Ε.	2.250 €
Δ.Δ.Σ.	225 €
Α.Σ.Ε.Π.	70 €
Ο.Π.Κ.	-

- Το τεύχος Α.Σ.Ε.Π. (έντυπη μορφή) θα αποστέλλεται σε συνδρομητές ταχυδρομικά, με την επιβάρυνση των 70 €, ποσό το οποίο αφορά τα ταχυδρομικά έξοδα.

- Η καταβολή γίνεται σε όλες τις Δημόσιες Οικονομικές Υπηρεσίες (Δ.Ο.Υ.). Το πρωτότυπο διπλότυπο (έγγραφο αριθμ. πρωτ. 9067/28.2.2005 2η Υπηρεσία Επιτρόπου Ελεγκτικού Συνεδρίου) με φροντίδα των ενδιαφερομένων, πρέπει να αποστέλλεται ή να κατατίθεται στο Εθνικό Τυπογραφείο (Καποδιστρίου 34, Τ.Κ. 104 32 Αθήνα).
- Σημειώνεται ότι φωτοαντίγραφα διπλοτύπων, ταχυδρομικές Επιταγές για την εξόφληση της συνδρομής, δεν γίνονται δεκτά και θα επιστρέφονται.
- Οι οργανισμοί τοπικής αυτοδιοίκησης, τα νομικά πρόσωπα δημοσίου δικαίου, τα μέλη της Ένωσης Ιδιοκτητών Ημερησίου Τύπου Αθηνών και Επαρχίας, οι τηλεοπτικοί και ραδιοφωνικοί σταθμοί, η Ε.Σ.Η.Ε.Α, τα τριτοβάθμια συνδικαλιστικά όργανα και οι τριτοβάθμιες επαγγελματικές ενώσεις δικαιούνται έκπτωσης πενήντα τοις εκατό (50%) επί της ετήσιας συνδρομής.
- Το ποσό υπέρ ΤΑ.Π.Ε.Τ. (5% επί του ποσού συνδρομής), καταβάλλεται ολόκληρο (Κ.Α.Ε. 3512) και υπολογίζεται πριν την έκπτωση.
- Στην Ταχυδρομική συνδρομή του τεύχους Α.Σ.Ε.Π. δεν γίνεται έκπτωση.

Πληροφορίες για δημοσιεύματα που καταχωρίζονται στα Φ.Ε.Κ. στο τηλ.: 210 5279000.
Φωτοαντίγραφα παλαιών Φ.Ε.Κ.: τηλ.: 210 8220885.

Τα φύλλα όλων των τευχών της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως διατίθενται δωρεάν σε ηλεκτρονική μορφή από την ιστοσελίδα του Εθνικού Τυπογραφείου (www.et.gr)

Ηλεκτρονική Διεύθυνση: http://www.et.gr - e-mail: webmaster.et@et.gr

ΟΙ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΕΞΥΠΗΡΕΤΗΣΗΣ ΠΟΛΙΤΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΟΥΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ ΑΠΟ 08:00 ΜΕΧΡΙ 13:30

02003511902130052

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * ΤΗΛ. 210 52 79 000 * FAX 210 52 21 004